

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
12 décembre 2002 (12.12.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 02/098865 A2**

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :  
**C07D 243/02**

(74) Mandataires : **TEZIER HERMAN, Béatrice** etc.;  
Becker et Associates, 35, rue des Mathurins, F-75008 Paris  
(FR).

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR02/01952

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,  
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,  
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,  
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,  
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,  
YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Date de dépôt international : 7 juin 2002 (07.06.2002)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
01/07458 7 juin 2001 (07.06.2001) FR

(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,  
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet  
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet  
européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR,  
IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ,  
CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,  
TD, TG).

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) :  
**NEURO3D** [FR/FR]; 12, allée Nathan Katz, F-68100  
Mulhouse (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) : **BOUR-**  
**GUIGNON, Jean-Jacques** [FR/FR]; 14, rue du Bruhly,  
F-67150 Hipsheim (FR). **LAGOUGE, Yan** [FR/FR]; 16,  
cité Spach, F-67000 Strasbourg (FR). **LUGNIER, Claire**  
[FR/FR]; 37, rue d'Ypres, F-67000 Strasbourg (FR).  
**KLOTZ, Eveline** [FR/FR]; 12, rue de la Bruche, F-67190  
Mutzig (FR). **MACHER, Jean-Paul** [FR/FR]; 16, rue de  
l'Eglise, F-68500 Bergholtz-Zell (FR). **RABOISSON,**  
**Pierre** [FR/FR]; 36, rue de la Chênaie, F-67201 Eckbol-  
sheim (FR). **SCHULTZ, Dominique** [FR/FR]; 7, rue des  
Roseaux, F-67400 Illkirch (FR).

**Déclaration en vertu de la règle 4.17 :**

— *relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv)) pour US  
seulement*

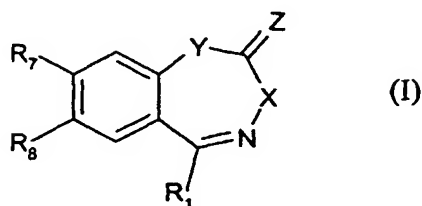
**Publiée :**

— *sans rapport de recherche internationale, sera republiée  
dès réception de ce rapport*

*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abrégiactions" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.*

(54) Title: CYCLIC NUCLEOTIDE PHOSPHODIESTERASE INHIBITORS, PREPARATION AND USES THEREOF

(54) Titre : INHIBITEURS DES PHOSPHODIESTERASES DES NUCLEOTIDES CYCLIQUES, PREPARATION ET UTILI-  
SATIONS DE CES INHIBITEURS



(57) Abstract: The invention concerns novel benzodiazepinone derivatives and their uses in therapy particularly for treating pathologies involving the activity of a phosphodiesterase of cyclic nucleotides. The invention also concerns methods for preparing them and novel synthesis intermediates. The inventive compounds more particularly correspond to general formula (I).

(57) Abrégé : L'invention concerne de nouveaux dérivés de type benzodiazépinones et leurs applications dans le domaine thérapeutique tout particulièrement pour le traitement de pathologies impliquant l'activité d'une phosphodiesterase de nucléotides

cycliques. Elle concerne également des procédés pour leur préparation et de nouveaux intermédiaires de synthèse. Les composés de l'invention répondent plus particulièrement à la formule générale (I) :

WO 02/098865 A2

## **Inhibiteurs des phosphodiesterases des nucléotides cycliques, préparation et utilisations de ces inhibiteurs**

5 L'invention concerne de nouveaux dérivés de benzodiazépinones et leurs applications dans le domaine thérapeutique tout particulièrement pour le traitement de pathologies impliquant l'activité d'une phosphodiesterase de nucléotides cycliques. Elle concerne également des procédés pour leur préparation et de nouveaux intermédiaires de synthèse.

10 Les composés dont la synthèse est décrite dans la présente invention sont nouveaux et présentent des propriétés pharmacologiques très intéressantes : ce sont des inhibiteurs des phosphodiesterases des nucléotides cycliques et tout particulièrement de l'AMPC-phosphodiesterase de type 4 (PDE4), et à ce titre, ils présentent des applications thérapeutiques très intéressantes.

15 Les fonctions de la plupart des tissus sont modulées par des substances endogènes (hormones, transmetteurs, etc.) ou exogènes. Certaines de ces substances voient leur effet biologique relayé au niveau intracellulaire par des effecteurs enzymatiques, comme l'adénylate cyclase ou la guanylate cyclase. La stimulation de ces enzymes entraîne une élévation des taux intracellulaires d'AMP cyclique (AMPC) ou de  
20 GMP cyclique (GMPc), seconds messagers impliqués dans la régulation de nombreuses activités cellulaires. Ces nucléotides cycliques sont dégradés par une famille d'enzymes, les phosphodiesterases (PDE), divisée en au moins 7 groupes. L'un d'entre eux, la PDE4, est présente dans de très nombreux tissus (cœur, cerveau, muscle lisse vasculaire ou trachéobronchique, etc...) et hydrolyse spécifiquement l'AMP cyclique.

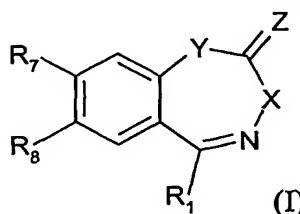
25 Les inhibiteurs de PDE4, en ralentissant la dégradation de l'AMP cyclique, augmentent ou maintiennent le taux d'AMPC dans les cellules, et trouvent leur application en particulier dans le traitement de maladies inflammatoires ou de pathologies de la musculature lisse trachéobronchique, en associant à la fois un effet anti-inflammatoire à une relaxation du muscle lisse.

30

La demanderesse a maintenant mis en évidence les effets inhibiteurs de phosphodiesterases de nucléotides cycliques de certaines benzodiazépines ou benzodiazépinones, notamment inhibiteurs de la PDE4. L'invention décrit également de

nouveaux composés présentant une puissante activité inhibitrice de la PDE4, et possédant préférentiellement un excellent profil de sélectivité vis-à-vis des autres isoformes de PDE, notamment une action faible sur la PDE3. En outre, les composés préférés selon l'invention possèdent des propriétés anti-inflammatoires pouvant être  
 5 utilisées à ce titre pour traiter des désordres du système nerveux central ou périphérique, et sont avantageusement dénués d'effets hypotenseurs ou émétiques.

L'invention a plus particulièrement pour objet des composés de formule générale (I)



10 dans laquelle :

. soit X représente un groupe NR<sub>4</sub> et Y représente un groupe CR<sub>6</sub>R<sub>6</sub>', R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub> et R<sub>6</sub>' étant tels que définis ci-après,

15 . soit X représente un groupe CR<sub>4</sub>R<sub>4</sub>' et Y représente un groupe NR<sub>6</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>4</sub>' et R<sub>6</sub> étant tels que définis ci-après,

. Z représente un atome d'oxygène ou de soufre.

20 . R<sub>1</sub> est un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) cycloalkyle, (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) aryle, (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyl(C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryle, un hétérocycle en (C<sub>5</sub>-C<sub>18</sub>), aromatique ou non, comportant 1 à 3 hétéroatomes, ou un groupe OR<sub>2</sub>, SR<sub>2</sub> ou NR<sub>2</sub>R<sub>3</sub> dans lequel (i) R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub>, indépendamment l'un de l'autre, sont choisis parmi un atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) cycloalkyle, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>) aryle, ou un hétérocycle en (C<sub>5</sub>-  
 25 C<sub>12</sub>), aromatique ou non, comportant 1 à 3 hétéroatomes ou, (ii) R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> forment ensemble une chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée ayant de 2 à 6 atomes de carbone, comportant éventuellement une ou plusieurs doubles liaisons et/ou éventuellement interrompue par un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote ;

. R<sub>4</sub> et R<sub>4</sub>', identiques ou différents, représentent un groupe (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) cycloalkyle, (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) aryle non substitué, (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyl(C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryle ou un hétérocycle en (C<sub>5</sub>-C<sub>18</sub>), aromatique ou non, comportant 1 à 3 hétéroatomes, et, lorsque X est le groupe CR<sub>4</sub>R<sub>4</sub>', R<sub>4</sub> et R<sub>4</sub>', identiques ou différents, sont également choisis parmi l'atome d'hydrogène et un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyle, (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) aryle, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) alkényle, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) alkynyle, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CN, NR'R'', SR', OR', COOR', CONR'R'' ou NHCOR'R'', R' et R'', indépendamment l'un de l'autre, étant choisis parmi l'atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkoxy, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) cycloalkyle, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>) aryle, et un hétérocycle en (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>), aromatique ou non, comportant 1 à 3 hétéroatomes ;

10

. R<sub>6</sub> et R<sub>6</sub>', identiques ou différents, sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyle, (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) aryle, (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyl(C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryle, de préférence un groupe phényle, benzyle et un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylphényle ;

15 . R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub>, indépendamment l'un de l'autre, sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyle et un groupe OR<sub>2</sub>, R<sub>2</sub> étant tel que défini ci-avant, avec la condition que R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> ne représentent pas simultanément un atome d'hydrogène, ou R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> forment ensemble une chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée ayant de 2 à 6 atomes de carbone, comportant éventuellement une ou plusieurs doubles liaisons et/ou  
20 éventuellement interrompue par un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote

les groupes alkyle, alkényle, alkynyle, alkylaryle, aralkyle, cycloalkyle, aryle, phényle, hétérocycle et la chaîne hydrocarbonée définie ci-dessus étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis de préférence parmi un  
25 atome d'halogène et un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyle, (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) aryle, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) alkényle, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) alkynyle, hétérocycle, OH, =O, NO<sub>2</sub>, NR'R'', CN, CF<sub>3</sub>, COR', COOR', (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, (di)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylamino, NHCOR' et CONR'R'', dans lesquels R' et R'' sont tels que définis ci-avant,  
ainsi que leurs sels.

30 L'invention concerne également des compositions pharmaceutiques comprenant un ou plusieurs composés de formule générale (I) telle que définie ci-avant, et un véhicule ou un excipient acceptable sur le plan pharmaceutique.



L'invention concerne également l'utilisation des composés de formule générale (I) telle que définie ci-avant pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée à l'inhibition d'une phosphodiesterase des nucléotides cycliques, notamment de la phosphodiesterase 4 (PDE4). L'invention concerne plus particulièrement l'utilisation des composés ci-dessus pour le traitement des pathologies impliquant une dérégulation des taux intracellulaires d'AMP cyclique.

Selon l'invention, le terme "alkyle" désigne un radical hydrocarboné linéaire ou ramifié ayant avantageusement de 1 à 12 atomes de carbone, tel que méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, *tert*-butyle, pentyle, néopentyle, *n*-hexyle, *n*-décyle, *n*-dodécyle, etc. Les groupes en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sont préférés. Les groupes alkyles peuvent être substitués par un groupe aryle tel que défini ci-après, auquel cas on parle de groupe arylalkyle. Des exemples de groupes arylalkyle sont notamment benzyle et phénétyle.

Le terme « cycloalkyle » désigne un système hydrocarboné cyclique, pouvant comprendre avantageusement de 3-6 atomes de carbone et être mono- ou poly-cyclique. On peut citer notamment les groupes cyclopropyle et cyclohexyle. Les groupes « aryle » sont des systèmes hydrocarbonés aromatiques mono-, bi- ou tri-cycliques, préférentiellement des systèmes hydrocarbonés aromatiques monocycliques ou bi-cycliques ayant de 6 à 18 atomes de carbone, encore plus préférentiellement 6 atomes de carbone. On peut citer par exemple les groupes phényle, naphthyle et bi-phényle.

Les groupes « hétérocycles » désignent des systèmes hydrocarbonés aromatiques ou non comprenant un ou plusieurs hétéroatomes cycliques. Il s'agit préférentiellement de systèmes hydrocarbonés cycliques comportant de 5 à 18 atomes de carbone et 1 ou plusieurs hétéroatomes cycliques, notamment de 1 à 3 ou à 4 hétéroatomes cycliques choisis parmi N, O ou S. Parmi les groupes hétérocycliques aromatiques (hétéroaryles) préférés, on peut citer notamment les groupes thiényle, benzothiényne, benzofuryle, naphthyle, pyridyle, pyrimidinyle, pyridazinyl, isoquinoléinyle, morpholino, thiazolyle, furyle, pyranyle, pyrrolyle, 2*H*-pyrrolyle, imidazolyle, benzimidazolyle, pyrazolyle, isothiazolyle, isoxazolyle et indolyle. Parmi les groupes hétérocycliques non-aromatiques préférés, on peut citer notamment les groupes pipéridinyle et pyrrolidinyle.

Les groupes aryles et hétérocycles peuvent être substitués par un radical OH, un groupe alkyle, alkényle ou alkynyle. Dans le cas d'un aryle ou d'un hétérocycle substitué par un groupe alkyle, on parle de groupe alkylaryle ou alkylhétérocycle. Des

exemples de groupes alkylaryle sont notamment tolyle, méthylyle et xilyle. Dans le cas, d'un aryle ou d'un hétérocycle substitué par un groupe alkényle on parle de groupe alkénylaryle ou alkénylhétérocycle. Des exemples de groupes alkénylaryle sont notamment le groupe cinnamyle. Dans le cas d'un aryle ou d'un hétérocycle substitué  
5 par un groupe alkynyle, on parle de groupe alkynylaryle ou alkynylhétérocycle.

Les groupes ayles et hétérocycles peuvent également être substitués par un groupe choisi indépendamment parmi les groupes aryle ou hétérocycle, eux même éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis de préférence parmi un atome d'halogène ou un groupe NO<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, OR', COR', COOR', alkoxy,  
10 NHCOR' et CONR'R'', R' et R'' étant tels que définis ci-avant.

Des exemples de groupes ayles et hétérocycles substitués par un groupe aryle ou hétérocycle sont notamment les groupes benzothiénylyle, benzofurylyle, furylphénylyle, benzyloxynaphtylyle, pyridylphénylyle, phénylphénylyle et thiénylphénylyle. Comme indiqué, les groupes ci-dessus peuvent être substitués. On peut citer à cet égard les groupes  
15 phénylyle substitués par un groupe phénylyle lui-même substitué par un atome d'halogène, un groupe NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, méthoxy ou méthyle.

Les groupes « alkényles » sont des radicaux hydrocarbonés linéaires ou ramifiés comportant une ou plusieurs double-liaisons, comme par exemple le groupe allyle. Ils comportent avantageusement de 2 à 6 atomes de carbone et, préférentiellement, 1 ou 2  
20 double-liaisons. Les groupes alkényles peuvent être substitués par un groupe aryle tel que défini ci-avant, auquel cas on parle de groupe arylalkényle.

Les groupes « alkynyles » sont des radicaux hydrocarbonés linéaires ou ramifiés comportant une ou plusieurs triple-liaisons, comme par exemple le groupe 3-(benzyloxy)prop-1-ynyle, phényléthylyle, prop-2-ynyle et tert-butyl-prop-2-  
25 ynylcarbamate. Ils comportent avantageusement de 2 à 6 atomes de carbone et, préférentiellement, 1 ou 2 double-liaisons. Les groupes alkynyles peuvent être substitués par un groupe aryle tel que défini ci-avant, auquel cas on parle de groupe arylalkynyle.

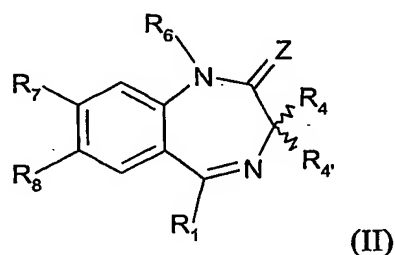
Les groupes « alkoxy » correspondent aux groupes alkyle et cycloalkyle définis ci-dessus reliés au noyau par l'intermédiaire d'une liaison -O- (éther). On préfère tout  
30 particulièrement les groupes méthoxy ou éthoxy.

Par « halogène », on entend un atome de fluor, de chlore, de brome ou d'iode.

Par « hétéroatome », on entend un atome choisi parmi O, N et S.

L'invention a tout particulièrement pour objet des composés de formule générale (I) ci-avant dans laquelle X est le groupe  $\text{CR}_4\text{R}_4'$  et Y est un groupe  $\text{NR}_6$ . De tels composés sont représentés par la formule (II) ci-après :

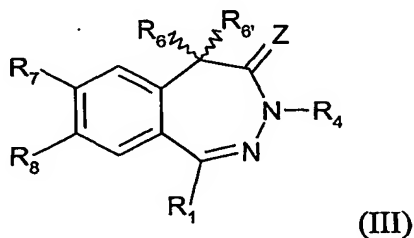
5



dans laquelle  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_4'$ ,  $\text{R}_6$ ,  $\text{R}_7$  et  $\text{R}_8$  sont tels que définis ci-dessus. De tels composés possèdent des propriétés d'inhibition particulièrement prononcée et préférentielle de la phosphodiesterase 4.

10

L'invention a également pour objet particulier des composés de formule générale (I) ci-avant dans laquelle X est le groupe  $\text{NR}_4$  et Y est le groupe  $\text{CR}_6\text{R}_6'$ . De tels composés sont représentés par la formule (III) ci-après :



15

dans laquelle  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_6$ ,  $\text{R}_6'$ ,  $\text{R}_7$  et  $\text{R}_8$  sont tels que définis ci-dessus. De tels composés possèdent des propriétés d'inhibition particulièrement prononcée et préférentielle de la phosphodiesterase 4.

20 Des composés particuliers au sens de l'invention sont ceux dans lesquels :

- Z est l'atome d'oxygène et/ou
- $\text{R}_7$  et  $\text{R}_8$ , indépendamment l'un de l'autre, représentent un groupe  $\text{OR}_2$  dans lequel  $\text{R}_2$  est un groupe ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ ) alkyle, de préférence un groupe éthyle ou méthyle, et/ou

- R<sub>7</sub> représente un atome d'hydrogène et R<sub>8</sub> représente un atome d'halogène ou inversement, et/ou
  - R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> représentent tous deux un groupe éthoxy ou méthoxy, et/ou
  - R<sub>6</sub> et R<sub>6'</sub>, identiques ou différents, représentent l'atome d'hydrogène ou un  
5 groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyle, et/ou
  - R<sub>6</sub> représente l'atome d'hydrogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyle et R<sub>6'</sub> est l'atome d'hydrogène, et/ou
  - X est le groupe CR<sub>4</sub>R<sub>4'</sub> dans lequel R<sub>4</sub> et R<sub>4'</sub>, identiques ou différents, représentent un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyle ou (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou  
10 différents, choisis parmi un atome d'halogène et un groupe OH, =O, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, COR', COOR', (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, (di)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylamino, NHCOR' et CONR'R'', dans lesquels R' et R'' sont tels que définis ci-avant, et/ou
  - R<sub>4'</sub> est l'atome d'hydrogène, et/ou
  - X est le groupe CR<sub>4</sub>R<sub>4'</sub> dans lequel R<sub>4</sub> représente un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyle ou (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, plus particulièrement benzyle, éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis  
15 parmi un atome d'halogène et un groupe OH, =O, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, COR', COOR', (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, (di)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylamino, NHCOR' et CONR'R'', dans lesquels R' et R'' sont tels que définis ci-avant, et R<sub>4'</sub> est l'atome d'hydrogène, et/ou
  - X est le groupe CR<sub>4</sub>R<sub>4'</sub> dans lequel R<sub>4</sub> et R<sub>4'</sub> sont un atome d'hydrogène, et/ou
  - R<sub>1</sub> est un groupe (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) aryle, plus particulièrement phényle, (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, plus particulièrement benzyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyl(C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryle ou un hétérocycle en (C<sub>5</sub>-C<sub>18</sub>), aromatique ou non, comportant 1 à 3 hétéroatomes, éventuellement substitué.  
25
- 30 Une famille de composés particulière est représentée par les composés de formule générale (II) telle que définie ci-avant dans laquelle R<sub>4</sub> et R<sub>4'</sub> représentent l'atome d'hydrogène.

Une famille de composés particulière est représentée par les composés de formule générale (II) telle que définie ci-avant dans laquelle  $R_7$  et  $R_8$  forment ensemble une chaîne hydrocarbonée, comme par exemple la chaîne  $-O-CH_2-CH_2-O-$ .

Une autre famille comprend les composés de formule générale (I) dans laquelle  
5 X est le groupe  $CR_4R_4'$ , Y est le groupe  $NR_6$ , Z est l'atome d'oxygène,  $R_7$  et  $R_8$  représentent, indépendamment l'un de l'autre, un groupe  $OR_2$  dans lequel  $R_2$  est un groupe  $(C_1-C_6)$  alkyle,  $R_6$  représente l'atome d'hydrogène ou un groupe  $(C_1-C_6)$  alkyle et  $R_4$  et  $R_4'$  représentent l'atome d'hydrogène.

Une autre famille comprend les composés de formule générale (I) dans laquelle  
10 X est le groupe  $CR_4R_4'$ , Y est le groupe  $NR_6$ , Z est l'atome d'oxygène,  $R_7$  représente un atome d'hydrogène et  $R_8$  représente un atome d'halogène ou inversement.

Une autre famille comprend les composés de formule générale (I) dans laquelle X est le groupe  $NR_4$ , Y est le groupe  $CR_6R_6'$ , Z est l'atome d'oxygène,  $R_7$  et  $R_8$  représentent, indépendamment l'un de l'autre, un groupe  $OR_2$  dans lequel  $R_2$  est un  
15 groupe  $(C_1-C_6)$  alkyle,  $R_6$  et  $R_6'$ , identiques ou différents, représentent l'atome d'hydrogène ou un groupe  $(C_1-C_6)$  alkyle et  $R_4$  représente un groupe  $(C_1-C_{12})$  alkyle ou  $(C_6-C_{18})$  aryl  $(C_1-C_4)$  alkyle, éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi un atome d'halogène et un groupe OH, =O,  $NO_2$ ,  $NH_2$ , CN,  $CF_3$ , COR', COOR',  $(C_1-C_6)$  alkoxy, (di) $(C_1-C_6)$  alkylamino, NHCOR' et  
20 CONR'R'', dans lesquels R' et R'' sont tels que définis ci-avant.

Une autre famille comprend les composés de formule générale (I) dans laquelle X est le groupe  $CR_4R_4'$ , Y est le groupe  $NR_6$ , Z est l'atome d'oxygène,  $R_7$  représente un atome d'hydrogène et  $R_8$  représente un radical  $OR_2$  dans lequel  $R_2$  est un groupe  $(C_1-C_6)$  alkyle.

25 De manière préférée, dans les composés de formule générale (I), (II) et (III) selon l'invention et dans les familles particulières mentionnées ci-avant, les groupes  $R_7$  et  $R_8$  représentent, indépendamment l'un de l'autre, un groupe méthoxy ou éthoxy, plus préférentiellement, ils représentent tous deux un groupe méthoxy ou éthoxy.

De manière préférée, dans les composés de formule générale (I), (II) et (III) selon  
30 l'invention et dans les familles particulières mentionnées ci-avant, les groupes  $R_6$  et  $R_6'$ , égaux ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle, éthyle ou n-propyle. Selon une variante particulièrement avantageuse, dans les composés de formule générale (I), (II) et (III) selon l'invention et dans les familles particulières

mentionnées ci-avant, le groupe  $R_6$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle, éthyle ou n-propyle et le groupe  $R_6'$  est un atome d'hydrogène. Selon une autre variante particulièrement avantageuse, dans les composés de formule générale (I), (II) et (III) selon l'invention et dans les familles particulières mentionnées ci-avant, les groupes  $R_6$  et  $R_6'$ , égaux ou différents, représentent un groupe méthyle ou éthyle.

A titre d'exemples préférés, dans les composés de formule générale (I), (II) et (III) selon l'invention et dans les familles particulières mentionnées ci-avant,  $R_4'$  est l'atome d'hydrogène et, lorsque  $R_4$  n'est pas un atome d'hydrogène,  $R_4$  représente plus préférentiellement un groupe méthyle, éthyle, n-propyle, n-dodécyle ou benzyle.

10

Comme indiqué, dans les composés de formule générale (I), (II) et (III) selon l'invention et dans les familles particulières mentionnées ci-avant,  $R_1$  représente avantageusement un groupe  $(C_6-C_{18})$  aryle,  $(C_6-C_{18})$ aryl $(C_1-C_4)$ alkyle,  $(C_1-C_{12})$ alkyl $(C_6-C_{18})$ aryle ou un hétérocycle en  $(C_5-C_{18})$ , aromatique ou non, comportant 1 à 3 hétéroatomes, ledit groupe ou hétérocycle étant éventuellement substitué.

15

Selon une première variante de l'invention,  $R_1$  est un groupe phényle, notamment un phényle substitué, de préférence un groupe phényle substitué par :

- (a) un ou plusieurs atomes d'halogène, en particulier de chlore, de brome ou d'iode, de préférence de chlore, ou
- 20 (b) un ou plusieurs groupes  $OR'$ , en particulier méthoxy ou éthoxy, ou
- (c) un groupe  $COR'$ , en particulier acétyle, ou
- (d) un groupe trifluorométhyle, ou
- (e) un groupe alkyle ou alkynyle, par exemple heptinyle, ou
- (f) un groupe aryle ou hétérocycle, notamment un groupe phényle,
- 25 furyle, pyridyle ou thiényle, ledit aryle ou hétérocycle étant lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis de préférence parmi les groupes (a)-(e).

Selon une autre variante particulière de l'invention,  $R_1$  est un hétérocycle aromatique, notamment naphthyle, thiényle, furyle, indolyle ou pyridyle, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis de préférence parmi les groupes (a)-(f) ci-dessus. Selon une variante spécifique,  $R_1$  est un groupe naphthyle éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les groupes (a)-(f) ci-dessus.

30

Selon une autre variante particulière de l'invention, R<sub>1</sub> est un hétérocycle non-aromatique, notamment pipéridinyle ou isoquinoléinyle, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis de préférence parmi les groupes (a)-(f) ci-dessus.

Des exemples spécifiques de groupes R<sub>1</sub> particulièrement avantageux pour la mise en œuvre de l'invention sont les groupes 4-chlorophényle, 3,4-dichlorophényle, 2-naphthyle, 2-benzo[b]thiényl, 4-(2-furyl)phényle, 3-pyridyl et 3-trifluorométhylphényle.

10 Les composés tout particulièrement préférés sont les suivants :

7,8-diméthoxy-1-(2-naphthyl)-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one.

1-(4-chlorophényl)-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one.

15 1-(2-benzo[b]thiényl)-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one.

1-[4-(2-furyl)phényl]-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one.

1-(2-benzo[b]thiényl)-7,8-diéthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one.

20 1-(2-benzo[b]thiényl)-7,8-diéthoxy-5-éthyl-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one.

1-(4-chlorophényl)-7,8-diéthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one.

5-(4-chlorophényl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one.

25 D'autres composés particuliers au sens de l'invention sont les composés suivants :

7,8-diméthoxy-1-phényl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one.

1-(2-benzo[b]thiényl)-7,8-diéthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one.

1-(2-benzo[b]thiényl)-7,8-diéthoxy-5-*n*-propyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one.

30 7,8-diméthoxy-3-méthyl-1-(1-naphthyl)-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one.

3-benzyl-7,8-diméthoxy-1-phényl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one.

3-dodécyl-7,8-diméthoxy-1-phényl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one.

- 7,8-diméthoxy-3-(12-méthoxy-12-oxododécyl)-1-phényl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one.
- 3-éthyl-7,8-diméthoxy-1-phényl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one.
- 7,8-diméthoxy-1-phényl-3-*n*-propyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one.
- 5 1-(4-iodophényl)-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one.
- 7,8-diméthoxy-1-[4-(2-méthoxyphényl)phényl]-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one.
- 7,8-diméthoxy-1-[4-(3-méthoxyphényl)phényl]-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one.
- 10 1-[4-(3-acétylphényl)phényl]-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one.
- 7,8-diméthoxy-3-méthyl-1-[4-(3-pyridyl)phényl]-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one.
- 1-[4-(4-acétylphényl)phényl]-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one.
- 15 1-[4-(3-acétamidophényl)phényl]-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one.
- 1-(4-bromophényl)-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one.
- 7,8-diméthoxy-1-[4-(4-méthoxyphényl)phényl]-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one.
- 20 1-[4-[3-(trifluorométhyl)phényl]phényl]-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one.
- 7,8-diméthoxy-3-méthyl-1-[4-(2-méthylphényl)phényl]-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one.
- 25 7,8-diméthoxy-3-méthyl-1-[4-(3-méthylphényl)phényl]-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one.
- 7,8-diméthoxy-3-méthyl-1-[4-(4-méthylphényl)phényl]-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one.
- 1-[4-(4-chlorophényl)phényl]-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one.
- 30 7,8-diméthoxy-3-méthyl-1-[4-(2-thiényl)phényl]-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one.



- 1-{4-[3,5-bis-(trifluorométhyl)phényl]phényl}-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one.
- 1-[4-(heptyn-1-yl)phényl]-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one.
- 5 7,8-diméthoxy-3-méthyl-1-[4-(3-nitrophényl)phényl]-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one.
- 1-(2-benzo[b]thiényl)-7,8-diéthoxy-3-éthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one.
- 1-(2-benzo[b]thiényl)-7,8-diéthoxy-3-méthyl-5-*n*-propyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one.
- 10 3,5-dibenzyl-7,8-diméthoxy-1-phényl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one.
- 7,8-diméthoxy-1-phényl-3-(3-hydroxypropyl)-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one.
- 7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-phényl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one.
- 7,8-diméthoxy-5-(3,4-diméthoxyphényl)-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one
- 5-(2-benzo[b]thiényl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one.
- 15 5-(2-benzo[b]furyl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one.
- 5-(2-furyl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one.
- 5-(4-acétylphényl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one.
- 7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-(2-thiényl)-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one.
- 7,8-diméthoxy-5-(3-méthoxyphényl)-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one.
- 20 7,8-diméthoxy-5-(2-méthoxyphényl)-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one.
- 5-(5-indolyl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one.
- 5-(6-benzyloxy-2-naphthyl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one.
- 7,8-diméthoxy-5-(6-méthoxy-2-naphthyl)-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one.
- 25 one.
- 5-(2-indolyl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one.
- 7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-(pipéridin-1-yl)-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one.
- 7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-(2-méthylphényl)-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one.
- 7,8-diméthoxy-5-(4-méthoxyphényl)-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one.
- 30 5-(1,1'-biphényl-3-yl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one
- 5-(4-bromophényl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one
- 5-(4-bromophényl)-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one

- 8-bromo-5-(4-bromophényl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one  
 7-iodo-5-[3-(trifluorométhyl)phényl]-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one  
 7-méthoxy-5-[3-(trifluorométhyl)phényl]-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one  
 7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 5 1-benzyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one  
 7,8-diéthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one  
 1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one  
 7,8-diméthoxy-5-phényl-1-propyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one  
 7,8-diéthoxy-1-méthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 10 7,8-diéthoxy-1-éthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one  
 éthyl (7,8-diéthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-1-yl)acétate  
 10-phényl-2,3,6,8-tétrahydro-7H-[1,4] dioxino [2,3-h][1,4]benzodiazépin-7-one  
 1-benzyl-7,8-diéthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one  
 7,8-diéthoxy-3-méthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 15 3-benzyl-7,8-diéthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one  
 1-éthyl-7,8-dihydroxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one  
 5-(4-bromophényl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one  
 5-(3-bromophényl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one  
 5-(3-bromophényl)-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 20 5-(3-bromophényl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one  
 5-{4-[3-(benzyloxy)prop-1-ynyl]phényl}-1-éthyl-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one  
 tert-butyl 3-[4-(1-éthyl-7,8-diméthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)phenyl]prop-2-ynylcarbamate
- 25 5-(1,1'-biphényl-4-yl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one  
 3-(4-chlorobenzyl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one  
 1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-[4-(phényléthynyl)phényl]-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 30 3-allyl-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one  
 1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-3-prop-2-ynyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one

- 1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-[4-(2-phényléthyl)phényl]-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one  
éthyl (1-éthyl-7,8-diméthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)acétate
- 5 1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-[3-(phényléthynyl)phényl]-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one  
5-(2-bromophényl)-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one  
(1-éthyl-7,8-diméthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)acetonitrile
- 10 3-(2-bromobenzyl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one  
3-(4-bromobenzyl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one  
3-[(3-bromophényl)(hydroxy)méthyl]-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-
- 15 1,4-benzodiazépin-2-one  
3-(3-bromobenzyl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one  
3-(1,1'-biphényl-4-ylméthyl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 20 3-(1-benzyl-4-hydroxypipéridin-4-yl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one  
3-(4-chlorobenzyl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one  
3-[(1-éthyl-7,8-diméthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)méthyl]benzonitrile
- 25 3-benzyl-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one  
1-éthyl-7,8-diméthoxy-3-(2-méthoxybenzyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one  
3-[(1-éthyl-7,8-diméthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)méthyl]benzamide
- 30 3-[3-(aminométhyl)benzyl]-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one

- 3-(1,1'-biphényl-3-ylméthyl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 3-benzyl-7,8-diéthoxy-1-éthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 2-(1-éthyl-7,8-diméthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)acétamide
- 3-(2-chlorobenzyl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 1-éthyl-7,8-diméthoxy-3-(2-méthylbenzyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 8-éthoxy-7-méthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 8-éthoxy-7-méthoxy-1-méthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-3-[3-(trifluorométhyl)benzyl]-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 1-éthyl-7,8-diméthoxy-3-(3-méthoxybenzyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 1-éthyl-7,8-diméthoxy-3-(4-méthylbenzyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 3-[1,2-bis(4-bromophényl)éthyl]-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 3-[(8-éthoxy-7-méthoxy-1-méthyl-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)méthyl]benzonitrile
- 2-[(8-éthoxy-7-méthoxy-1-méthyl-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)méthyl]benzonitrile
- 3-[(8-éthoxy-7-méthoxy-1-méthyl-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)méthyl]benzamide
- 8-méthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 7-méthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 7-méthoxy-1-méthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 8-méthoxy-1-méthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 7,8-diméthoxy-5-(4-fluorophényl)-1-méthyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-(4-pyridyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-(3, 5 bis trifluorométhylphényl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one

- 7,8-diméthoxy-5-(4-N,N-diméthylaminophényl)-1-méthyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-[(E)-2-phényléthènyl]-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 5 7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-(2-phényléthynyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-(N-tetrahydro-1,2,3,4-isoquinolyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 7,8-diméthoxy-3-isobutyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 3-benzyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 10 7,8-diméthoxy-3-méthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 7,8-diméthoxy-3-(1H-imidazol-4-ylméthyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 7,8-diméthoxy-3-(1H-indol-3-ylméthyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 15 7,8-diméthoxy-3-(2-méthylthioéthyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- (S) 3-benzyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- (S)-3-benzyl-7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-(2-phényléthyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 20 (S)-butylcarbamate de (7,8-diméthoxy-5-phényl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)benzyl
- (S)-3-(4-aminobutyl)-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- (S)-N-[4-(7,8-diméthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)butyl]acétamide
- 25 (S)-Bis trifluoroacetate de N-[4-(7,8-diméthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)butyl]guanidinium
- 7,8-diméthoxy-1-éthyl-3-(2-nitrobenzyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 3-(3,5-dibromobenzyl)-7,8-diméthoxy-1-éthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 30 7,8-diméthoxy-3-(diphénylhydroxyméthyl)-1-éthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one

- 7,8-diméthoxy-1-éthyl-3-(E-3-phénylpropèn-2yl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 7,8-diméthoxy-1-éthyl-3-(2-aminobenzyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 5 7,8-diméthoxy-1-(2-hydroxyéthyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one  
3-(2-cyanobenzyl)-7,8-diméthoxy-1-éthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- N-[2-(7,8-diméthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)benzyl]acétamide
- 10 3-(2-aminométhylbenzyl)-7,8-diméthoxy-1-éthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one  
[(7,8-diméthoxy-1-éthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)benz-2-yl]carboxamide
- N-[2-(7,8-diméthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)benzyl]méthylacétamide
- 15 7,8-diméthoxy-3,5-diphényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one  
3-(2,4-dichlorobenzyl)-7,8-diméthoxy-1-éthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one  
3-(2,5-dichlorobenzyl)-7,8-diméthoxy-1-éthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 20 3,5-diphényl-8-éthoxy-7-méthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one  
3-benzyl-8-éthoxy-7-méthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one  
3-benzyl-8-éthoxy-1-éthyl-7-méthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 25 3,5-diphényl-8-éthoxy-1-éthyl-7-méthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one  
5-phényl-7-éthoxy-8-méthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one

- Les composés de l'invention peuvent être sous forme de sels, notamment de sels d'addition basiques ou acides, préférentiellement compatibles avec un usage pharmaceutique. Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer, à titre non limitatif, les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléique, citrique, ascorbique, méthane ou éthanesulfonique,
- 30

camphorique, etc. Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif, l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, la *tert*-butylamine, etc.

5 L'invention a également pour objet une composition comprenant un composé tel que défini ci-dessus et un véhicule ou un excipient acceptable sur le plan pharmaceutique.

Les composés ou compositions selon l'invention peuvent être administrés de différentes manières et sous différentes formes. Ainsi, ils peuvent être administrés de  
10 manière systémique, par voie orale, par inhalation ou par injection, comme par exemple par voie intraveineuse, intra-musculaire, sous-cutanée, trans-dermique, intra-artérielle, etc., les voies intraveineuse, intra-musculaire, sous-cutanée, orale et par inhalation étant préférées. Pour les injections, les composés sont généralement conditionnés sous forme de suspensions liquides, qui peuvent être injectées au moyen de seringues ou de  
15 perfusions, par exemple. A cet égard, les composés sont généralement dissous dans des solutions salines, physiologiques, isotoniques, tamponnées, etc., compatibles avec un usage pharmaceutique et connues de l'homme du métier. Ainsi, les compositions peuvent contenir un ou plusieurs agents ou véhicules choisis parmi les dispersants, solubilisants, stabilisants, conservateurs, etc. Des agents ou véhicules utilisables dans  
20 des formulations liquides et/ou injectables sont notamment la méthylcellulose, l'hydroxyméthylcellulose, la carboxyméthylcellulose, le polysorbate 80, le mannitol, la gélatine, le lactose, des huiles végétales, l'acacia, etc.

Les composés peuvent également être administrés sous forme de gels, huiles, comprimés, suppositoires, poudres, gélules, capsules, aérosols, etc., éventuellement au  
25 moyen de formes galéniques ou de dispositifs assurant une libération prolongée et/ou retardée. Pour ce type de formulation, on utilise avantageusement un agent tel que la cellulose, des carbonates ou des amidons.

Il est entendu que le débit et/ou la dose injectée peuvent être adaptés par l'homme du métier en fonction du patient, de la pathologie concernée, du mode  
30 d'administration, etc. Typiquement, les composés sont administrés à des doses pouvant varier entre 0.1 µg et 100 mg/kg de poids corporel, plus généralement de 0,01 à 10 mg/kg, typiquement entre 0,1 et 10 mg/kg. En outre, des injections répétées peuvent être

réalisées, le cas échéant. D'autre part, pour des traitements chroniques, des systèmes retard ou prolongés peuvent être avantageux.

Les composés selon l'invention peuvent agir sur différentes phosphodiesterases des nucléotides cycliques, notamment la PDE4, et peuvent également présenter une action sur certains sous-types de PDE. Ainsi, quatre sous-types de la PDE4 ont été mis en évidence, désignés PDE4A-D. Les composés de l'invention peuvent présenter des effets biologiques particuliers selon le sous-type de PDE4 affecté. Ainsi, les composés de l'invention peuvent être des inhibiteurs (sélectifs) de PDE-4A, de PDE-4B, de PDE-4C et/ou de PDE-4D. Des composés de l'invention inhibiteurs de PDE-4B sont particulièrement intéressants pour le traitement de la composante inflammatoire de la dépression, de désordres psychiatriques ou de l'obésité, par exemple.

Les composés selon l'invention inhibiteurs de PDE4 sont particulièrement intéressants dans le traitement de pathologies concernant l'inflammation et la relaxation bronchique, et plus particulièrement dans l'asthme et les bronchopathies chroniques obstructives, mais également dans d'autres affections comme les rhinites, le syndrome de détresse respiratoire aiguë, les allergies, les désordres cutanés, tels que les dermatites, le psoriasis, l'arthrite rhumatoïde, les maladies autoimmunes, les scléroses multiples (notamment la sclérose en plaques), les dyskinésies, les glomérulonéphrites, l'ostéoarthrite, le cancer, le choc septique, le sida ou l'obésité.

Les composés de l'invention sont également particulièrement intéressants pour le traitement de pathologies inflammatoires du système nerveux central, telles que plus spécifiquement pour le traitement d'une pathologie inflammatoire choisie parmi la dépression, la schizophrénie, le désordre bipolaire, les désordres de défaut d'attention, la fibromyalgie, l'épilepsie, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la sclérose latérale amyotrophique, la sclérose multiple et la démence des corps de Lewy (« Lewy body dementia »).

L'invention est également utilisable pour le traitement de pathologies inflammatoires telles que la maladie de Crohn.

Un objet particulier de l'invention réside donc dans l'utilisation des composés tels que décrits ci-avant pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de



désordres inflammatoires du système nerveux, notamment central, de nature chronique ou aiguë.

Un objet plus particulier réside dans l'utilisation des composés tels que décrits ci-avant pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de pathologies inflammatoires du système nerveux central (e.g., neuro-inflammation).

Au sens de l'invention, le terme traitement désigne aussi bien un traitement préventif que curatif, qui peut être utilisé seul ou en combinaison avec d'autres agents ou traitements. En outre, il peut s'agir d'un traitement de troubles chroniques ou aigus.

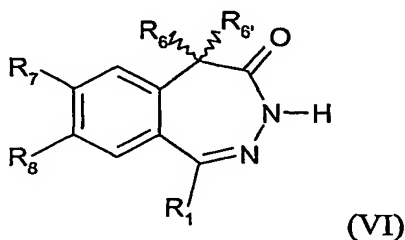
La présente invention a également pour objet l'utilisation des composés décrits comme agent anti-inflammatoire, par exemple pour le traitement de l'ostéoporose ou de l'arthrite rhumatoïde.

Les composés préférés de l'invention possèdent avantageusement une puissante activité inhibitrice d'un ou plusieurs sous-types de la PDE4. Les composés préférés de l'invention présentent en outre un profil de sélectivité avantageux, notamment une activité faible vis-à-vis de la PDE3.

Les composés de l'invention peuvent être préparés à partir de produits du commerce, en mettant en œuvre une combinaison de réactions chimiques connues de l'homme du métier.

Les figures 1 et 2 représentent des schémas réactionnels de synthèse des composés de formule (I).

A cet égard, selon un premier procédé, les composés de formule générale (III) selon l'invention dans lesquels Z est un atome d'oxygène peuvent être obtenus à partir d'un composé de formule (VI)

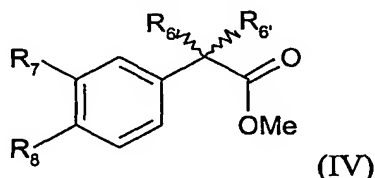


dans laquelle  $R_1$ ,  $R_6$ ,  $R_6'$ ,  $R_7$  et  $R_8$  sont tels que définis ci-avant par réaction avec un halogénure d'alkyle en présence de carbonate de potassium à température ambiante. De préférence, la réaction est réalisée dans un solvant aprotique polaire, par exemple le DMF.

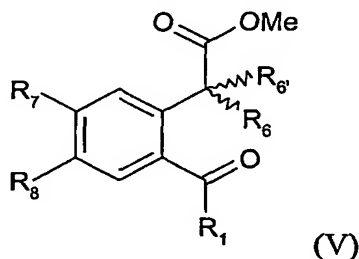
5

Les composés de formule générale (VI) peuvent être préparés par un procédé comprenant les étapes suivantes :

a) réaction d'un composé de formule générale (IV)



10 dans laquelle  $R_6$ ,  $R_6'$ ,  $R_7$  et  $R_8$  sont tels que définis précédemment, avec un composé comprenant un groupe acyle de formule  $R_1CO$  pour obtenir un composé de formule (V)



dans laquelle  $R_1$ ,  $R_6$ ,  $R_6'$ ,  $R_7$  et  $R_8$  sont tels que définis précédemment ;

15

b) réaction du composé de formule (V) avec l'hydrazine pour obtenir un composé de formule (VI) dans laquelle  $R_1$ ,  $R_6$ ,  $R_6'$ ,  $R_7$  et  $R_8$  sont tels que définis précédemment.

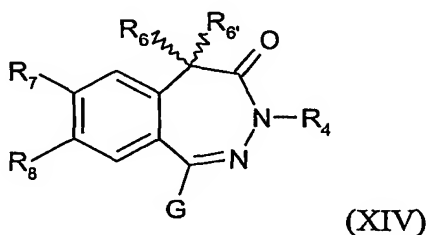
20 L'agent d'acylation de l'étape a) est de préférence un halogénure d'acyle, notamment un chlorure d'acyle. La réaction est avantageusement effectuée en présence d'un acide de Lewis tel que  $SnCl_4$ , dans un solvant inerte à température ambiante. On peut citer comme solvants les hydrocarbures et leurs dérivés halogénés, par exemple le  $CHCl_3$ . En fin de réaction, le produit obtenu est repris dans un alcool, par exemple le méthanol et la réaction est poursuivie à température ambiante.

25 L'étape b) est effectuée avantageusement en présence d'hydrate d'hydrazine, par exemple dans un alcool, à une température comprise entre 100 et 150 °C de préférence

aux alentours de 150°C sous tube scellé pendant une durée comprise entre 3 et 10 heures, de préférence d'environ 3 heures, et poursuivie en présence d'un acide, par exemple de l'acide acétique au reflux de l'éthanol pendant une durée de 20 à 60 minutes.

5 Les composés de formule générale (III) selon l'invention peuvent également être obtenus directement à partir d'un composé de formule générale (V) telle que définie ci-avant, par réaction en présence d'une hydrazine substituée, par exemple de méthylhydrazine. Cette réaction est effectuée avantageusement dans un alcool, par exemple l'éthanol, à une température comprise entre 100 et 150 °C de préférence aux  
10 alentours de 150°C, sous tube scellé pendant une durée comprise entre 3 et 10 heures, de préférence d'environ 3 heures, et poursuivie en présence d'un acide, par exemple de l'acide acétique au reflux de l'éthanol pendant une durée de 20 à 60 minutes.

Selon un autre mode de mise en œuvre, les composés de formule générale (III)  
15 selon l'invention dans laquelle Z est un atome d'oxygène peuvent être préparés à partir d'un composé de formule générale (XIV)



dans laquelle R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>6'</sub>, R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> sont tels que définis ci-avant et G est un groupement  
20 activateur tel qu'un halogène (par exemple Cl ou Br) ou un groupement O-triflate, par une réaction de couplage au Palladium en présence d'acide ou d'ester boronique, d'alcyne ou d'organométalliques tels que les organozinciques ou les organostannanes. Lorsque G est un atome d'halogène, le composé (III) peut également être préparé par une réaction de substitution en présence d'un agent nucléophile, tel  
25 qu'une amine par exemple, dans l'EtOH.

Les composés de formule générale (XIV) peuvent être obtenus par un procédé comprenant :

. La réaction d'un composé de formule générale (VII) telle que représentée sur la figure 1 dans laquelle R<sub>6</sub>, R<sub>6'</sub>, R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> sont tels que définis ci-avant en présence de

paraformaldéhyde, de préférence par chauffage en milieu acide, pour donner un composé de formule générale (VIII) telle que représentée sur la figure 1 ;

. La réaction du composé de formule générale (VIII) en présence de  $\text{KMnO}_4$ , suivie d'un chauffage dans un alcool, pour donner un composé de formule générale (IX) telle que représentée sur la figure 1 dans laquelle  $R_6$ ,  $R_6'$ ,  $R_7$  et  $R_8$  sont tels que définis ci-avant;

. Le chauffage à reflux du composé de formule générale (IX) dans le chlorure d'acétyle pour donner un composé de formule générale (X) telle que représentée sur la figure 1 dans laquelle  $R_6$ ,  $R_6'$ ,  $R_7$  et  $R_8$  sont tels que définis ci-avant;

. La réaction du composé de formule générale (X) en présence d'hydrate d'hydrazine, de préférence dans l'éthanol, pour donner un composé de formule générale (XI) telle que représentée sur la figure 1 dans laquelle  $R_6$ ,  $R_6'$ ,  $R_7$  et  $R_8$  sont tels que définis ci-avant;

. La réaction du composé de formule générale (XI) en présence d'AcOH à une température comprise entre 50 et 150°C pour donner un composé de formule générale (XII) telle que représentée sur la figure 1 dans laquelle  $R_6$ ,  $R_6'$ ,  $R_7$  et  $R_8$  sont tels que définis ci-avant;

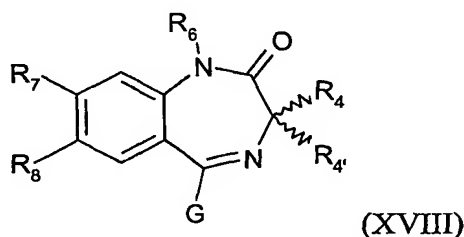
. La réaction du composé de formule générale (XII) en présence de carbonate de potassium et d'iodure de méthyle, de préférence à température ambiante dans un solvant de type DMF, pour donner un composé de formule générale (XIII) telle que représentée sur la figure 1 dans laquelle  $R_4$ ,  $R_6$ ,  $R_6'$ ,  $R_7$  et  $R_8$  sont tels que définis ci-avant; et

. La réaction du composé de formule générale (XIII) en présence de diméthylaniline et de d'oxyhalogénure de phosphore (par exemple  $\text{POCl}_3$  ou  $\text{POBr}_3$ ), à une température comprise entre 80 et 150°C, de préférence en milieu  $\text{CHCl}_3$  anhydre, pour donner un composé de formule générale (XIV) telle que représentée sur la figure 1 dans laquelle  $R_4$ ,  $R_6$ ,  $R_6'$ ,  $R_7$ ,  $R_8$  et G sont tels que définis ci-avant ; ou

. La réaction du composé de formule générale (XIII) avec l'anhydride triflique en présence d'une base, par exemple le n-BuLi dans un solvant aprotique organique anhydre, pour donner un composé de formule générale (XIV) telle que représentée sur la figure 1 dans laquelle  $R_4$ ,  $R_6$ ,  $R_6'$ ,  $R_7$  et  $R_8$  sont tels que définis ci-avant et G est un groupe triflate.

Les composés de formule (III) dans laquelle Z est un atome de soufre sont obtenus à partir des composés de formule (III) dans laquelle Z est un atome d'oxygène par réaction avec le réactif de Lawesson dans le toluène à reflux.

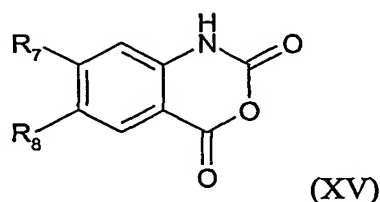
- 5 Les composés de formule générale (II) selon l'invention dans laquelle Z est un atome d'oxygène peuvent être préparés à partir d'un composé de formule générale (XVIII) :



- 10 dans laquelle  $R_4$ ,  $R_4'$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$  et  $G$  sont tels que définis ci-avant, par réaction avec un composé acide du groupe  $R_1$  en présence d'un catalyseur au Palladium, telle que représentée sur la figure 2. La réaction est réalisée avantageusement dans un solvant de type DMF à une température comprise entre 80 et 150 °C.

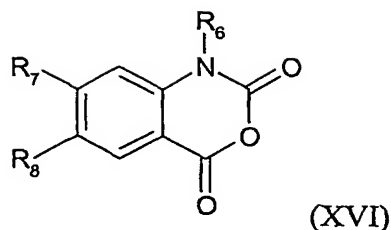
- 15 Les composés de formule générale (XVIII) peuvent être obtenus par un procédé tel que représenté sur la figure 2 et comprenant :

. réaction d'un composé de formule générale (XV) dans laquelle  $R_7$  et  $R_8$  sont tels que définis ci-avant :

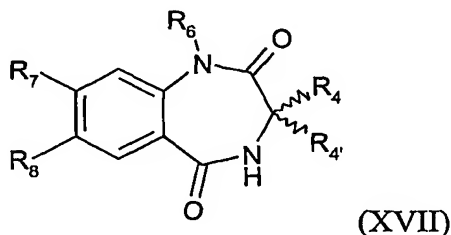


20

en présence d'un halogénure d'alkyle, de préférence dans un solvant de type DMF en présence de NaH, pour former un composé de formule générale (XVI) dans laquelle  $R_6$ ,  $R_7$  et  $R_8$  sont tels que définis ci-avant,



- 5 . chauffage au reflux du composé de formule générale (XVI) en présence de chlorhydrate d'ester d' $\alpha$ -aminoacide et de pyridine, suivi d'une cyclisation en milieu acide, par exemple en présence d'acide acétique, à une température comprise de préférence entre 100 et 150°C, pour former un composé de formule générale (XVII) dans laquelle  $R_4$ ,  $R_4'$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  et  $R_8$  sont tels que définis ci-avant,

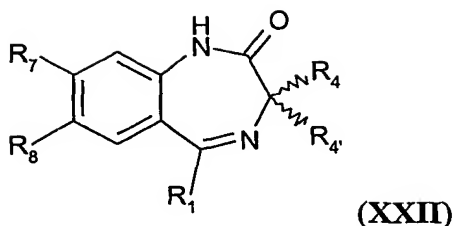


- 10 . réaction du composé de formule générale (XVII) en présence de diméthylaniline (ou de diméthylaminopyridine) et de d'oxyhalogénure de phosphore (de préférence  $\text{POCl}_3$  ou  $\text{POBr}_3$ ), de préférence à une température comprise entre 80 et 150°C en milieu  $\text{CHCl}_3$  anhydre et en tube scellé, pour former un composé de formule générale (XVIII) dans laquelle  $R_4$ ,  $R_4'$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  et  $R_8$  sont tels que définis ci-avant et  $G = \text{Cl}$  ou  $\text{Br}$ .

- 15 Les composés de formule (II) dans laquelle Z est un atome de soufre peuvent être obtenus à partir des composés de formule (II) dans laquelle Z est un atome d'oxygène par réaction avec le réactif de Lawesson dans le toluène à reflux.

- 20 Les composés de formule générale (II) selon l'invention dans laquelle Z est un atome d'oxygène peuvent aussi être préparés à partir d'un composé de formule générale (XXII) :

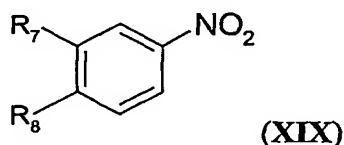
26



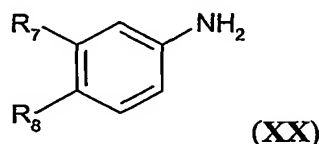
dans laquelle  $R_1$ ,  $R_4$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ , sont tels que définis ci-avant, par réaction avec un halogénure d'alkyle, de préférence dans un solvant de type DMF ou THF en présence  
5 d'une base, de type NaH ou  $K_2CO_3$ , de préférence à température ambiante (18-25°C).

Les composés de formule générale (XXII) peuvent être obtenus par un procédé comprenant :

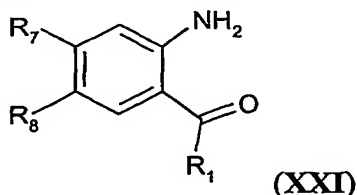
. réaction d'un composé de formule générale (XIX) dans laquelle  $R_7$  et  $R_8$  sont  
10 tels que définis ci-avant :



en présence d'hydrogène et d'un catalyseur au palladium dans le méthanol pour former un composé de formule générale (XX) dans laquelle  $R_7$  et  $R_8$  sont tels que définis ci-  
15 avant,



chauffage au reflux du composé de formule générale (XX) en présence d'acides de Lewis, de type  $BCl_3$ ,  $AlCl_3$ , et d'un nitrile de formule générale  $R_1-CN$ , dans un solvant halogénés ( $C_2H_4Cl_2$ ,  $CHCl_3$ ), pour former un composé de formule générale  
20 (XXI) dans laquelle  $R_1$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ , sont tels que définis ci-avant,



. Chauffage au reflux du composé de formule générale (XXI), en présence de chlorhydrate d'ester d' $\alpha$  amino-acide substitué ou non sur le carbone  $\alpha$  et qui peut être sous forme de mélange racémique ou d'énantiomère pure, et de pyridine à une température comprise entre 100-150°C pour former un composé de formule générale (XXII) dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> sont tels que définis ci-avant (les molécules XXI et XXII ont été obtenues suivant le mode opératoire décrit dans la référence : Yves Pascal, Charles R. Andrianjara, Eric Auclair, Nadine Avenel, Bernadette Bertin, Alain Calvet, Frédéric Féru, Sophie Lardon, Indres Moodley, Malika Ouagued, Adrian Payne, Marie Pierre Pruniaux, and Corinne Szilagyi, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2000, 10, 35-38).

L'invention est illustrée par les exemples qui suivent, qui doivent être considérés comme illustratifs et non limitatifs. Les schémas 1 et 2 illustrent des voies de synthèses de composés de l'invention.

## EXEMPLE 1 : SYNTHÈSE DES COMPOSÉS DE FORMULE III SELON L'INVENTION SELON UNE PREMIÈRE VOIE

### 1.1. Synthèse des intermédiaires de formule V

Les composés suivants ont été synthétisés :

- 4,5-diméthoxy-2-(1-naphthoyl)phényl acétate de méthyle Vaa.
- 2-(2-benzo[b]thiénylcarbonyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle Vab.
- 2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle Vac.
- 2-(4-iodobenzoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle Vad.
- 2-(4-bromobenzoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle Vae.
- 2-(2-benzo[b]thiénylcarbonyl)-4,5-diéthoxyphényl acétate d'éthyle Vaf.
- 2-[2-(2-benzo[b]thiénylcarbonyl)-4,5-diéthoxyphényl]valérate d'éthyle Vag.
- 2-[2-(2-benzo[b]thiénylcarbonyl)-4,5-diéthoxyphényl]butyrate d'éthyle Vah.



2-[2-(2-benzo[b]thiénylcarbonyl)-4,5-diméthoxyphényl]-2,2-diméthyl acétate de méthyle Vai.

**4,5-diméthoxy-2-(1-naphthoyl)phényl acétate de méthyle Vaa.**

5

Ajouter à 0°C et sous atmosphère inerte à une solution de 315 mg (1,5 mmole) de 3,4-diméthoxyphényl acétate de méthyle dans 5 mL de CHCl<sub>3</sub> anhydre, 452 µL (3 mmoles) de chlorure de 1-naphthoyle. Ajouter au goutte à goutte 351 µL de SnCl<sub>4</sub>. Laisser revenir à température ambiante. Après 6 heures à température ambiante, évaporer à sec. Ajouter 10 mL de MeOH. Laisser sous agitation à température ambiante pendant 30 minutes. Evaporer à sec. Ajouter 7 mL d'H<sub>2</sub>O glacée. Laisser cristalliser à 0°C pendant 1 heure. Filtrer. Laver 2 fois avec 1 mL d'H<sub>2</sub>O. Rdt : 37 %. Le produit est utilisé tel quel pour la suite des réactions.

15 **2-(2-benzo[b]thiénylcarbonyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle Vab.**

En remplaçant dans l'exemple Vaa le chlorure de 1-naphthoyle par le chlorure de 2-benzo[b]thiophène carbonyle on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 58%.  
<sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 3,63 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,88 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,91 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,02 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6,92 (s, 1H Ar), 7,26 (s, 1H Ar), 7,41-7,54 (m, 2H Ar), 7,81 (s, 1H Ar), 7,88-7,98 (m, 2H Ar).

**2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle Vac.**

25 En remplaçant dans l'exemple Vaa le chlorure de 1-naphthoyle par le chlorure de benzoyle on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 85%.

**2-(4-iodobenzoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle Vad.**

30 En remplaçant dans l'exemple Vaa le chlorure de 1-naphthoyle par le chlorure de 4-iodobenzoyle on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 67%.

**2-(4-bromobenzoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle Vae.**

En remplaçant dans l'exemple Vaa le chlorure de 1-naphthoyle par le chlorure de 4-bromobenzoyl on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 10%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 3,62 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,80 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,85 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,97 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,85 (s, 1H Ar), 6,90 (s, 1H Ar), 7,60-7,69 (m, 4H Ar).

**2-(2-benzo[b]thiénylcarbonyl)-4,5-diéthoxyphényl acétate d'éthyle Vaf.**

En remplaçant dans l'exemple Vab le 3,4-diméthoxyphényl acétate de méthyle par le 3,4-diéthoxyphényl acétate d'éthyle on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 71%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 1,12 (t, J = 7,1, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,41-1,55 (m, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>), 3,60 (s, 2H, CH<sub>2</sub>CO), 4,00-4,26 (m, 6H, 3 x CH<sub>2</sub>), 6,89 (s, 1H Ar), 7,24 (s, 1H Ar), 7,41-7,53 (m, 2H Ar), 7,77 (s, 1H Ar), 7,85-7,94 (m, 2H Ar).

**2-[2-(2-benzo[b]thiénylcarbonyl)-4,5-diéthoxyphényl]valérate d'éthyle Vag.**

En remplaçant dans l'exemple Vab le 3,4-diméthoxyphényl acétate de méthyle par le 2-(3,4-diéthoxyphényl)valérate d'éthyle on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 61 %.

**2-[2-(2-benzo[b]thiénylcarbonyl)-4,5-diéthoxyphényl] butyrate d'éthyle Vah.**

En remplaçant dans l'exemple Vab le 3,4-diméthoxyphényl acétate de méthyle par le 2-(3,4-diéthoxyphényl)butyrate d'éthyle on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 46 %.

**2-[2-(2-benzo[b]thiénylcarbonyl)-4,5-diméthoxyphényl]-2,2-diméthyl acétate de méthyle Vai.**

En remplaçant dans l'exemple Vab le 3,4-diméthoxyphényl acétate de méthyle par le 2-(3,4-diméthoxyphényl)-2,2-diméthyl acétate de méthyle on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 43%.

## 1.2. Synthèse des produits de formule VI

5 Les composés suivants ont été synthétisés :

7,8-diméthoxy-1-phényl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one VIaa.

1-(2-benzo[b]thiényl)-7,8-diéthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one VIab.

1-(2-benzo[b]thiényl)-7,8-diéthoxy-5-*n*-propyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one

10 VIac.

1-(benzo[b]thiényl)-7,8-diéthoxy-5-éthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one

VIad.

1-(2-benzo[b]thiényl)-7,8-diméthoxy-5,5-diméthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one VIae.

15

**7,8-diméthoxy-1-phényl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one VIaa.**

20 Chauffer en tube scellé à 150°C pendant 3 h, 500 mg (1,59 mmole) de 2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle Vac, 2 mL d'hydrate d'hydrazine et 12 mL d'EtOH. Laisser revenir à température ambiante. Ajouter 10 mL d'AcOH. Chauffer à reflux durant 25 minutes. Evaporer à sec. Ajouter 60 mL d'H<sub>2</sub>O glacée. Laisser cristalliser à 0°C pendant 5 minutes. Filtrer et laver 2 fois avec 5 mL d'H<sub>2</sub>O, 2 fois avec 3 mL d'EtOH et 2 fois avec 5 mL de pentane. Recristalliser dans EtOH/Et<sub>2</sub>O. Rdt : 82%.

25 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 3,51 (s, 2H, CH<sub>2</sub>) , 3,72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,97 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6,67 (s, 1H Ar), 6,86 (s, 1H Ar), 7,43-7,48 (m, 3H Ar), 7,62-7,65 (m, 2H Ar), 8,66 (s large, 1H échangeable, NH).

**1-(2-benzo[b]thiényl)-7,8-diéthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one VIab.**

30

En remplaçant dans l'exemple VIaa le 2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle Vac par le 2-(2-benzo[b]thiénylcarbonyl)-4,5-diéthoxyphényl acétate d'éthyle Vaf, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 47%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz,

CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  1,46 (t, J = 7,1, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,56 (t, J = 7,1, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,53 (s, 2H, CH<sub>2</sub>CO), 4,07 (q, J = 6,92, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,23 (q, J = 6,92, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,89 (s, 1H Ar), 7,17 (s, 1H Ar), 7,39-7,48 (m, 3H Ar), 7,75-7,92 (m, 2H Ar), 8,40 (s, 1 échangeable, NH).

5 **1-(2-benzo[b]thiényle)-7,8-diéthoxy-5-n-propyl-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépine-4-one VIac.**

En remplaçant dans l'exemple VIaa le 2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényle acétate de méthyle Vac par le 2-[2-(2-benzo[b]thiénylecarbonyl)-4,5-diéthoxyphényle]valérate d'éthyle Vag, on obtient de la même manière le produit titre. 0,84-1,58 (m, 11H, 3 x CH<sub>3</sub> et CH<sub>2</sub>), 1,84-2,40 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>), 3,09-3,16 (m, 1H, CH), 4,03-4,25 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 6,77-6,84 (m, 1H Ar), 7,14 (s, 1H Ar), 7,34-7,46 (m, 3H Ar), 7,72-7,90 (m, 2H Ar), 8,46-8,54 (m, 1H échangeable, NH).

15 **1-(benzo[b]thiényle)-7,8-diéthoxy-5-éthyl-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépine-4-one VIad.**

En remplaçant dans l'exemple VIaa le 2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényle acétate de méthyle Vac par le 2-[2-(2-benzo[b]thiénylecarbonyl)-4,5-diéthoxyphényle] butyrate d'éthyle 2h, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 23%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  1,11 (t, J = 6,21, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,40-1,46 (m, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,53 (t, J = 7,92, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,96-2,43 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,02-3,07 (t, J = 6,01, 1H, 5-H), 4,04-4,24 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 6,83 (s, 1H Ar), 7,15 (s, 1H Ar), 7,35-7,90 (m, 5H Ar), 8,39 (s, 1H échangeable, NH).

25

**1-(2-benzo[b]thiényle)-7,8-diméthoxy-5,5-diméthyl-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépine-4-one VIae.**

En remplaçant dans l'exemple VIaa le 2-benzoyl-4,5-diméthoxyphényle acétate de méthyle Vac par le 2-[2-(2-benzo[b]thiénylecarbonyl)-4,5-diméthoxyphényle]-2,2-diméthyle acétate de méthyle Vai, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 7%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  1,36 (s, 3H, 5-CH<sub>3</sub>), 1,79 (s, 3H, 5-CH<sub>3</sub>), 3,83 (s,

30

3H, OCH<sub>3</sub>), 4,00 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7,03 (s, 1H Ar), 7,17 (s, 1H Ar), 7,35-7,44 (m, 3H Ar), 7,73-7,89 (m, 2H Ar), 8,39 (s, 1H échangeable, NH).

### 5 1.3. Synthèse des produits de formule III

Les composés suivants ont été synthétisés :

- 7,8-diméthoxy-3-méthyl-1-(1-naphthyl)-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IIIaa.
- 10 1-(2-benzo[b]thiényl)-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IIIab.
- 3-benzyl-7,8-diméthoxy-1-phényl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IIIac.
- 3-dodécyl-7,8-diméthoxy-1-phényl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IIIad.
- 7,8-diméthoxy-3-(12-méthoxy-12-oxododécyl)-1-phényl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IIIae.
- 15 7,8-diméthoxy-1-phényl-3-*n*-propyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IIIaf.
- 3-éthyl-7,8-diméthoxy-1-phényl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IIIag.
- 1-(4-iodophényl)-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IIIah.
- 20 7,8-diméthoxy-1-[4-(2-méthoxyphényl)phényl]-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IIIai.
- 7,8-diméthoxy-1-[4-(3-méthoxyphényl)phényl]-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IIIaj
- 1-[4-(3-acétylphényl)phényl]-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IIIak.
- 25 1-[4-(4-acétylphényl)phényl]-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IIIal.
- 1-[4-(3-acétamidophényl)phényl]-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IIIam.
- 30 1-(4-bromophényl)-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IIIan.
- 7,8-diméthoxy-1-[4-(4-méthoxyphényl)phényl]-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IIIao.

- 1-[4-[3-(trifluorométhyl)phényl]phényl]-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IIIap.
- 7,8-diméthoxy-3-méthyl-1-[4-(2-méthylphényl)phényl]-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IIIaq.
- 5 7,8-diméthoxy-3-méthyl-1-[4-(3-méthylphényl)phényl]-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IIIar.
- 7,8-diméthoxy-3-méthyl-1-[4-(4-méthylphényl)phényl]-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IIIas.
- 1-[4-(4-chlorophényl)phényl]-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IIIat.
- 10 7,8-diméthoxy-3-méthyl-1-[4-(2-thiényl)phényl]-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IIIau.
- 1-[4-(2-furyl)phényl]-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IIIav.
- 15 1-{4-[3,5-bis-(trifluorométhyl)phényl]phényl}-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IIIaw.
- 1-[4-(heptyn-1-yl)phényl]-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IIIax.
- 7,8-diméthoxy-3-méthyl-1-[4-(3-nitrophényl)phényl]-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IIIay.
- 20 1-(2-benzo[b]thiényl)-7,8-diéthoxy-3-éthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IIIaz.
- 1-(2-benzo[b]thiényl)-7,8-diéthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IIIba.
- 25 1-(2-benzo[b]thiényl)-7,8-diéthoxy-5-éthyl-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IIIbb.
- 1-(2-benzo[b]thiényl)-7,8-diéthoxy-3-méthyl-5-*n*-propyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IIIbc.
- 3,5-dibenzyl-7,8-diméthoxy-1-phényl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IIIbd.
- 30 7,8-diméthoxy-1-phényl-3-(3-hydroxypropyl)-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IIIbe.

**7,8-diméthoxy-3-méthyl-1-(1-naphthyl)-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IIIaa.**

Chauuffer en tube scellé à 150°C pendant 3 h, 150 mg (0,41 mmole) de 4,5-diméthoxy-2-(1-naphthoyl)phényl acétate de méthyle **Vaa**, 200 µL de méthylhydrazine et 12 mL d'EtOH. Laisser revenir à température ambiante. Ajouter 1 mL d'AcOH. Chauffer à reflux durant 25 minutes. Evaporer à sec. Ajouter 5 mL d'H<sub>2</sub>O glacée. Laisser cristalliser à 0°C pendant 5 minutes. Filtrer et laver 2 fois avec 1 mL d'H<sub>2</sub>O, 2 fois avec 0,5 mL d'EtOH et 2 fois avec 3 mL de pentane. Recristalliser dans EtOH/Et<sub>2</sub>O. Rdt : 31%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 3,53 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,57 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,72 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,00 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,41 (s, 1H Ar), 6,95 (s, 1H Ar), 7,40-7,65 (m, 4H Ar), 7,78-7,82 (m, 1H Ar), 7,92-8,03 (m, 2H Ar).

**1-(2-benzo[b]thiényl)-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IIIab.**

En remplaçant dans l'exemple **IIIaa** le 4,5-diméthoxy-2-(1-naphthoyl)phényl acétate de méthyle **Vaa** par le 2-(2-benzo[b]thiénylcarbonyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle **Vab** on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 69%. F : 112-115 °C. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 3,44 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,52 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,86 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,99 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,89 (s, 1H Ar), 7,13 (s, 1H Ar), 7,37-7,44 (m, 3H Ar), 7,74-7,89 (m, 2H Ar).

**3-benzyl-7,8-diméthoxy-1-phényl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IIIac.**

Ajouter à une solution de 7,8-diméthoxy-1-phényl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one **VIaa** (100 mg, 0,34 mmole) dans le DMF (5 ml), sous atmosphère inerte, NaH dans l'huile (12 mg, 0,30 mmole). Ajouter ensuite goutte à goutte le bromure de benzyle (40 µl, 0,34 mmole). Après 2 h à température ambiante, évaporer le DMF. Reprendre le résidu dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, laver 2 fois à l'eau. Sécher les phases organiques sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Purifier par chromatographie sur colonne de gel de silice (AcOEt/Hexane : 4/1). Rdt : 71%. F : 114-116°C. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 3,53-3,64 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,73 (s,

3H, OCH<sub>3</sub>), 4,00 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,93-5,32 (d, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph), 6,63 (s, 1H, Ar), 6,92 (s, 1H, Ar), 7,20-7,59 (m, 10H, Ar).

**3-*n*-dodécyl-7,8-diméthoxy-1-phényl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one**

5 **IIIad.**

En remplaçant dans l'exemple IIIac, le bromure de benzyle par le bromure de *n*-dodécyle, on obtient de la même manière le produit titre sous forme d'une huile incolore. Rdt : 46%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 0,88 (t, J = 4,5, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,25 (m, 18H, 9 x 10 CH<sub>2</sub>), 1,65 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3,43 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3,73 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,80 (large s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,97 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6,67 (s, 1H, Ar), 6,88 (s, 1H, Ar), 7,44 (m, 3H, Ar), 7,66 (m, 2H, Ar).

**7,8-diméthoxy-3-(12-méthoxy-12-oxododécyl)-1-phényl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IIIae.**

15

En remplaçant dans l'exemple IIIac, le bromure de benzyle par le 12-bromododécanoate de méthyle, on obtient de la même manière le produit titre sous forme d'une huile incolore. Rdt : 99. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 1,20 (m, 14H, 7 x CH<sub>2</sub>), 1,56-1,64 20 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 2,27 (t, J = 7,1, CH<sub>2</sub>COO), 3,47 (large m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3,64 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3,70 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,75 (large s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,94 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6,65 (s, 1H, Ar), 6,86 (s, 1H, Ar), 7,42 (m, 3H, Ar), 7,64 (m, 2H, Ar).

**7,8-diméthoxy-1-phényl-3-*n*-propyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IIIaf.**

25

Ajouter au goutte à goutte et sous atmosphère inerte à une solution de 200 mg (0,675 mmole) de 7,8-diméthoxy-1-phényl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one VIaa et de 121 mg (0,878 mmole) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en solution dans 5 mL de DMF, 400 µL d'iodopropane. Après 72 h à température ambiante, ajouter 30 mL d'H<sub>2</sub>O et extraire 3 30 fois avec 30 mL d'Et<sub>2</sub>O. Sécher les fractions organiques sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Purifier par chromatographie (AcOEt 1/Hexane 1). Rdt : 72%. F : 48-52°C. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 0,83 (t, J = 7,34, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,65-1,72 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,85-3,62 (m, 4H,



$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 + 5\text{-CH}_2$ ), 3,74 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,98 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6,67 (s, 1H Ar), 6,89 (s, 1H Ar), 7,43-7,47 (m, 3H Ar), 7,65-7,68 (m, 2H Ar).

**3-éthyl-7,8-diméthoxy-1-phényl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IIIag**

5

En remplaçant dans l'exemple IIIaf l'iodopropane par l'iodoéthane, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 84%. F : 123-126°C.  $^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1,29 (t,  $J = 7,08$ , 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,25-3,70 (m, 5H,  $5\text{-CH}_2 + \text{OCH}_3$ ), 2,90-4,00 (m, 5H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3 + \text{OCH}_3$ ), 6,71 (s, 1H Ar), 6,91 (s, 1H Ar), 7,46-7,51 (m, 3H Ar), 7,68-7,71 (m, 2H Ar).

10

**1-(4-iodophényl)-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IIIah.**

15 En remplaçant dans l'exemple IIIaa le 4,5-diméthoxy-2-(1-naphthoyl)phényl acétate de méthyle Vaa par le 2-(4-iodobenzoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle Vad on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 32%. F : 158-160 °C.  $^1\text{H}$ -RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  3,40-3,48 (s, 5H,  $\text{CH}_3 + \text{CH}_2$ ), 3,75 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,97 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6,64 (s, 1H Ar), 6,87 (s, 1H Ar), 7,59 (système AB,  $\Delta\delta = 0,38$ ,  $J_{AB} = 8,80$ , 4H Ar),.

20

**7,8-diméthoxy-1-[4-(2-méthoxyphényl)phényl]-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IIIai.**

25 Chauffer à 90 °C pendant 12 h et sous atmosphère inerte un mélange de 100 mg (0,229 mmole) de 1-(4-iodophényl)-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one IIIah, 38 mg (0,25 mmole) d'acide 2-méthoxybenzène boronique, 215  $\mu\text{L}$  d'une solution de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  2M, 25 mg (0,020 mmole) de tétrakis(triphénylphosphine) Pd (0) et 250  $\mu\text{L}$  d'EtOH dans 5 mL de toluène dégazé. Laisser revenir à température ambiante. Ajouter 80 mL d' $\text{H}_2\text{O}$  et extraire 3 fois avec 50 mL d'Et<sub>2</sub>O. Sécher les fractions organiques sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Purifier par chromatographie (AcOEt). Recristalliser dans Et<sub>2</sub>O / pentane. On obtient 70 mg de produit titre sous forme de cristaux incolores. Rdt : 73%. F : 185-186°C.  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) :  $\delta$

30

3,40-3,51 (m, 5H, CH<sub>2</sub> + CH<sub>3</sub>), 3,78 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,85 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,98 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,80 (s, 1H Ar), 6,89 (s, 1H Ar), 7,04-7,73 (m, 8H Ar).

5 **7,8-diméthoxy-1-[4-(3-méthoxyphényl)phényl]-3-méthyl-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one IIIaj.**

En remplaçant dans l'exemple IIIai l'acide 2-méthoxybenzène boronique par l'acide 3-méthoxybenzène boronique on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 68%. F : 92-99°C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : δ 3,41-3,50 (m, 5H, CH<sub>2</sub> + CH<sub>3</sub>), 3,76 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,89 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,12 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,75 (s, 1H Ar), 6,89 (s, 1H Ar), 6,94-7,75 (m, 8H Ar).

15 **1-[4-(3-acétylphényl)phényl]-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one IIIak.**

En remplaçant dans l'exemple IIIai l'acide 2-méthoxybenzène boronique par l'acide 3-acétylbenzène boronique on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 76%. F : 147-149°C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : δ 2,69 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 3,43-3,53 (m, 5H, CH<sub>2</sub> + CH<sub>3</sub>), 3,77 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,98 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,73 (s, 1H Ar), 6,90 (s, 1H Ar), 7,59-8,27 (m, 8H Ar).

**1-[4-(4-acétylphényl)phényl]-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one IIIal.**

25 En remplaçant dans l'exemple IIIai l'acide 2-méthoxybenzène boronique par l'acide 4-acétylbenzène boronique on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 68%. F : 199-201 °C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : δ 2,67 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 3,43-3,54 (m, 5H, CH<sub>2</sub> + CH<sub>3</sub>), 3,76 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,98 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,73 (s, 1H Ar), 6,90 (s, 1H Ar), 7,70-7,80 (m, 6H Ar), 8,06-8,09 (m, 2H Ar).

30

**1-[4-(3-acétamidophényl)phényl]-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one IIIam.**

En remplaçant dans l'exemple **IIIai** l'acide 2-méthoxybenzène boronique par l'acide 4-acétamidobenzène boronique on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 61%. F : 244-246 °C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : δ 2,23 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 3,43-3,53 (m, 5H, CH<sub>2</sub> + CH<sub>3</sub>), 3,76 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,98 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,73 (s, 1H Ar), 6,89 (s, 1H Ar), 7,40-7,74 (m, 8H Ar), 7,90 (s large, 1H échangeable, NH).

**1-(4-bromophényl)-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one IIIan.**

En remplaçant dans l'exemple **IIIah** le 2-(4-iodobenzoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle **Vad** par le 2-(4-bromobenzoyl)-4,5-diméthoxyphényl acétate de méthyle **Vae** on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 37%. F : 145-147 °C. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 3,40-3,49 (s, 5H, CH<sub>3</sub> + CH<sub>2</sub>), 3,75 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,97 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,64 (s, 1H Ar), 6,87 (s, 1H Ar), 7,56 (système AB, Δδ = 0,16, J<sub>AB</sub> = 8,30, 4H Ar).

**7,8-diméthoxy-1-[4-(4-méthoxyphényl)phényl]-3-méthyl-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one IIIao.**

En remplaçant dans l'exemple **IIIai** l'acide 2-méthoxybenzène boronique par l'acide 4-méthoxybenzène boronique on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 81%. F : 222-224 °C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : δ 3,41-3,50 (m, 5H, CH<sub>2</sub> + CH<sub>3</sub>), 3,76 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,88 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,98 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,75 (s, 1H Ar), 6,89 (s, 1H Ar), 7,37 (système AB, Δδ = 0,67, J<sub>AB</sub> = 8,7, 4H Ar), 7,59-7,65 (m, 4H Ar).

**1-[4-[3-(trifluorométhyl)phényl]phényl]-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one IIIap.**

En remplaçant dans l'exemple **IIIai** l'acide 2-méthoxybenzène boronique par l'acide 3-trifluorométhylbenzène boronique on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 72%. F : 100-103 °C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : δ 3,43-3,53 (m, 5H, CH<sub>2</sub> + CH<sub>3</sub>), 3,76 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,98 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,73 (s, 1H Ar), 6,90 (s, 1H Ar), 7,52-7,89 (m, 8H Ar).

**7,8-diméthoxy-3-méthyl-1-[4-(2-méthylphényl)phényl]-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one IIIaq.**

- 5 En remplaçant dans l'exemple IIIai l'acide 2-méthoxybenzène boronique par l'acide 2-méthylbenzène boronique on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 84%. F : 184-186 °C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : δ 2,31 (s, 3H, PhCH<sub>3</sub>), 3,40-3,51 (m, 5H, CH<sub>2</sub> + CH<sub>3</sub>), 3,78 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,98 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,78 (s, 1H Ar), 6,89 (s, 1H Ar), 7,28-7,73 (m, 8H Ar).

10

**7,8-diméthoxy-3-méthyl-1-[4-(3-méthylphényl)phényl]-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one IIIar.**

- En remplaçant dans l'exemple IIIai l'acide 2-méthoxybenzène boronique par l'acide 3-méthylbenzène boronique on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 81%. F : 154-156 °C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : δ 2,45 (s, 3H, PhCH<sub>3</sub>), 3,40-3,51 (m, 5H, CH<sub>2</sub> + CH<sub>3</sub>), 3,76 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,98 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,75 (s, 1H Ar), 6,89 (s, 1H Ar), 7,20-7,75 (m, 8H Ar).

- 20 **7,8-diméthoxy-3-méthyl-1-[4-(4-méthylphényl)phényl]-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one IIIs.**

- En remplaçant dans l'exemple IIIai l'acide 2-méthoxybenzène boronique par l'acide 4-méthylbenzène boronique on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 84%. F : 191-192 °C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : δ 2,42 (s, 3H, PhCH<sub>3</sub>), 3,40-3,51 (m, 5H, CH<sub>2</sub> + CH<sub>3</sub>), 3,76 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,98 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,75 (s, 1H Ar), 6,89 (s, 1H Ar), 7,28-7,74 (m, 8H Ar).

- 30 **1-[4-(4-chlorophényl)phényl]-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one IIIt.**

En remplaçant dans l'exemple IIIai l'acide 2-méthoxybenzène boronique par l'acide 4-chlorobenzène boronique on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 44%. F :

191-193 °C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) : δ 3,41-3,52 (m, 5H, CH<sub>2</sub> + CH<sub>3</sub>), 3,75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,98 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6,73 (s, 1H Ar), 6,89 (s, 1H Ar), 7,24-7,72 (m, 8H Ar).

5 **7,8-diméthoxy-3-méthyl-1-[4-(2-thiényl)phényl]-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one IIIau.**

En remplaçant dans l'exemple IIIai l'acide 2-méthoxybenzène boronique par l'acide 2-thiophène boronique on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 41%. F : 147-149°C.

10

**1-[4-(2-furyl)phényl]-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one IIIav.**

En remplaçant dans l'exemple IIIai l'acide 2-méthoxybenzène boronique par l'acide 2-furane boronique on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 89%. F : 178-179 °C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : δ 3,40-3,51 (m, 5H, CH<sub>2</sub> + CH<sub>3</sub>), 3,74 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,97 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,51-6,53 (m, 1H Ar), 6,70 (s, 1H Ar), 6,76-6,78 (m, 1H Ar), 6,88 (s, 1H Ar), 7,52-7,75 (m, 5H Ar).

20 **1-{4-[3,5-bis-(trifluorométhyl)phényl]phényl}-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one IIIaw.**

En remplaçant dans l'exemple IIIai l'acide 2-méthoxybenzène boronique par l'acide 3,5-bis(trifluorométhyl)benzène boronique on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 32%. F : 192-194 °C. <sup>1</sup>H-RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 3,40-3,51 (m, 5H, CH<sub>2</sub> + CH<sub>3</sub>), 3,76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,98 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6,70 (s, 1H Ar), 6,90 (s, 1H Ar), 7,67-8,06 (m, 7H Ar).

30 **1-[4-(heptyn-1-yl)phényl]-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one IIIax.**

Laisser pendant 3 heures sous agitation à température ambiante et sous atmosphère inerte un mélange de 1-(4-iodophényl)-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one **IIIah**, 12 mg de CuI, 7 mg de PdCl<sub>2</sub>, 23 mg de PPh<sub>3</sub>, 2 mL de TEA, 4 mL d'heptyne, dans 12 mL de CH<sub>3</sub>CN. Evaporer à sec et purifier par chromatographie  
5 sur silice (AcOEt 1/Hex 1). Recristalliser dans EtOH/pentane. Rdt : 16%. F : 110-112 °C. <sup>1</sup>H-RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 0,94 (t, J = 7,2, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,36-1,64 (m, 8H, 4 x CH<sub>2</sub>), 2,44 (t, J = 7,2, 2H, C≡CCH<sub>2</sub>), 3,43 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3,72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,96 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6,64 (s, 1H Ar), 6,86 (s, 1H Ar), 7,43-7,60 (m, 4H Ar).

10 **7,8-diméthoxy-3-méthyl-1-[4-(3-nitrophényl)phényl]-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one **IIIay**.**

En remplaçant dans l'exemple **IIIai** l'acide 2-méthoxybenzène boronique par l'acide 3-nitrophényl boronique on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 89%. F :  
15 211-213 °C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) : δ 3,50-3,56 (m, 5H, CH<sub>2</sub> + CH<sub>3</sub>), 3,80 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,02 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,75 (s, 1H Ar), 6,93 (s, 1H Ar), 7,65-8,56 (m, 8H Ar).

**1-(2-benzo[b]thiényl)-7,8-diéthoxy-3-éthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one **IIIaz**.**

20

En remplaçant dans l'exemple **IIIag** le 7,8-diméthoxy-1-phényl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one **VIaa** par le 1-(2-benzo[b]thiényl)-7,8-diéthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one **VIab**, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 72 %  
25 F : 100-103 °C. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 1,26 (t, J = 7,1, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,44 (t, J = 7,0, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,52 (t, J = 7,1, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,29-3,56 (m, 2H, 5-CH<sub>2</sub>), 3,85-4,25 (m, 6H, 3 x CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6,87 (s, 1H Ar), 7,15 (s, 1H Ar), 7,32-7,44 (m, 3H Ar), 7,71-7,89 (m, 2H Ar).

30 **1-(2-benzo[b]thiényl)-7,8-diéthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one **IIIba**.**

En remplaçant dans l'exemple **IIIaz** l'iodure d'éthyle par l'iodure de méthyle, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 65 %. F : 157-160 °C. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 1,43 (t, J = 7,0, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,52 (t, J = 7,2, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,38-3,58 (m, 5H, CH<sub>3</sub> + 5-CH<sub>2</sub>), 4,05 (q, J = 7,2, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,19 (q, J = 7,0, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6,87 (s, 1H Ar), 7,13 (s, 1H Ar), 7,35-7,44 (m, 3H Ar), 7,71-7,89 (m, 2H Ar).

**1-(2-benzo[b]thiényle)-7,8-diéthoxy-5-éthyl-3-méthyl-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one IIIbb.**

En remplaçant dans l'exemple **IIIba** la 1-(2-benzo[b]thiényle)-7,8-diéthoxy-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one **VIab** par la 1-(benzo[b]thiényle)-7,8-diéthoxy-5-éthyl-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one **VIad**, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 70 %. F : 79-81 °C. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 1,07 (t, J = 7,2, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,42 (t, J = 7,0, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,52 (t, J = 7,0, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,92-2,47 (m, 2H, 5-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,96-3,04 (m, 1H, 5-H), 3,45 (s, 3H, 3-CH<sub>3</sub>), 3,99-4,25 (m, 4H, 3 x OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6,83 (s, 1H Ar), 7,13 (s, 1H Ar), 7,35-7,44 (m, 3H Ar), 7,72-7,90 (m, 2H Ar).

**1-(2-benzo[b]thiényle)-7,8-diéthoxy-3-méthyl-5-n-propyl-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one IIIbc.**

En remplaçant dans l'exemple **IIIba** la 1-(2-benzo[b]thiényle)-7,8-diéthoxy-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one **VIab** par la 1-(2-benzo[b]thiényle)-7,8-diéthoxy-5-n-propyl-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one **VIac**, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 34 %. F : 61-63 °C. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 1,01 (t, J = 7,34, 3H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,39-4,55 (m, 8H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> + 2 x OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,75-2,42 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,04-3,11 (m, 1H, 5-H), 3,45 (s, 3H, 3-CH<sub>3</sub>), 3,99-4,23 (m, 4H, 2 x OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6,83 (s, 1H Ar), 7,12 (s, 1H Ar), 7,35-7,44 (m, 3H Ar), 7,72-7,89 (m, 2H Ar).

**3,5-dibenzyl-7,8-diméthoxy-1-phényl-3,5-dihydro-4H-2,3-benzodiazépin-4-one IIIbd.**

A une solution de 7,8-diméthoxy-1-phényl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one **VIaa** (200 mg, 0,67 mmole) dans le DMF (10 ml), sous atmosphère inerte, rajouter NaH dans l'huile (50 mg, 1,25 mmole). Ajouter ensuite goutte à goutte le bromure de benzyle (150 µl, 1,26 mmole). Après 2 h à température ambiante, évaporer le DMF. Reprendre le  
5 résidu dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, laver 2 fois à l'eau. Sécher les phases organiques sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Purifier par chromatographie sur colonne de gel de silice (AcOEt/Hexane : 4/1). Rdt : 79%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 3,35-3,56 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 3,70 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,80 (m, 1H, CH), 3,97 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,87 (d, J = 10,2, 1H, NCHPh), 5,30 (d, J = 10,2, 1H, NCHPh), 6,61 (s, 1H, Ar), 6,93 (s, 1H, Ar), 7,06-7,42 (m, 13H, Ar), 7,59 (d, J =  
10 4,8, 2H, Ar). SM : 477 (M + H), 500 (M + H + Na).

**7,8-diméthoxy-1-phényl-3-(3-hydroxypropyl)-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one **IIIbe**.**

15 En remplaçant dans l'exemple **IIIac**, le bromure de benzyle par le bromure de propan-1-ol, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 44%. <sup>1</sup>H-RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 1,88 (large m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,21 (large s, 1H, OH), 3,44 (large m, 4H, NCH<sub>2</sub> et CH<sub>2</sub>O), 3,72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,97 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,06 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,66 (s, 1H, Ar), 6,88 (s, 1H, Ar), 7,44 (m, 3H, Ar), 7,64 (m, 2H, Ar).

20

**EXEMPLE 2: SYNTHÈSE DES COMPOSES DE FORMULE III SELON L'INVENTION SELON UNE DEUXIÈME VOIE**

**2.1. Synthèse de la 6,7-diméthoxyisochroman-3-one, **VIII**.**

25

Chauffer à 120 °C pendant 1 heure un mélange de 19,6 g (100 mmoles) d'acide 3,4-diméthoxyphényl acétique (**VII**), 7,4 g (246 mmoles) de paraformaldéhyde et 20 mL d'HCl concentré dans 100 mL d'AcOH. Evaporer à sec. Ajouter 100 mL d'H<sub>2</sub>O, et extraire 3 fois avec 200 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Laver les phases organiques avec 50 mL de  
30 NaHCO<sub>3</sub> 0,5 N et les sécher sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Evaporer à sec. Laisser cristalliser 2 heures dans 50 mL d'Et<sub>2</sub>O. Filtrer et laver 2 fois avec 10 mL d'Et<sub>2</sub>O et 2 fois avec 20 mL de pentane. Rdt : 83 %. F : 106-108°C. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 3,64 (s, 2H, CH<sub>2</sub>),



3,89 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5,26 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,71 (s, 1H Ar), 6,75 (s, 1H Ar).

## 2.2. Synthèse de l'acide 4,5-diméthoxyhomophthalique, IX.

5

Ajouter au goutte à goutte à une solution de 10,4 g (50 mmoles) de 6,7-diméthoxy-3-isochromanone VIII dans 55mL de KOH à 10%, 800 mL d'une solution KMnO<sub>4</sub> à 10%. Laisser 10 heures sous agitation à température ambiante. Ajouter 20 mL d'EtOH et chauffer à 70 °C pendant 20 minutes. Concentrer le milieu réactionnel au deux tiers.

10 Acidifier à pH 2-3 (contrôle au papier pH) avec de l'HCl concentré. Laisser cristalliser à 0°C pendant 1 heure. Filtrer et laver 2 fois avec 10 mL d'H<sub>2</sub>O. Rdt : 78 %. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 3,93 (s, 2H, CH<sub>3</sub>), 3,96 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,01 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,74 (s, 1H Ar), 7,66 (s, 1H Ar).

## 15 2.3. Synthèse des 6,7-diméthoxyisochroman-1,3-diones, X.

Chauffer à reflux 3,6 g (15 mmoles) d'acide 4,5-diméthoxyhomophthalique IX, dans 30 mL de chlorure d'acétyle. Ajouter 40 mL d'Et<sub>2</sub>O. Filtrer et laver 2 fois avec 3 mL d'Et<sub>2</sub>O puis 2 fois 10 mL de pentane. Rdt : 82 %. Le produit est utilisé tel quel pour la

20 suite des réactions.

## 2.4. Synthèse de l'acide 2-(2-hydrazino-2-oxoéthyl)-4,5-diméthoxy benzoïque, XI

Ajouter à une solution de 810 μL d'hydrate d'hydrazine dans 15 mL d'EtOH, 3 g (13,5

25 mmoles) de 6,7-diméthoxyisochroman-1,3-diones X. Laisser sous agitation 15 minutes à température ambiante. Filtrer le précipité. Laver 2 fois avec 5 mL d'EtOH et 2 fois avec 10 mL d'Et<sub>2</sub>O. Rdt : 96 %. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) : δ 3,69 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,73 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6,55 (s large, 2 H échangeables, NH), 6,76 (s, 1H Ar), 7,34 (s, 1H Ar).

30

## 2.5. Synthèse de la 7,8-diméthoxy-1,2,3,4-tétrahydro-5H-2,3-benzodiazépine-1,4-dione, XII.

Ajouter à 15 mL d'AcOH à 100 °C, 1,5 g (5,9 mmol) d'acide 2-(2-hydrazino-2-oxoéthyl)-4,5-diméthoxy benzoïque **XI**. Après 5 minutes à 100 °C, refroidir dans un bain de glace. Filtrer et laver 2 fois avec 1 mL d'AcOH, 2 fois avec 2 mL d'H<sub>2</sub>O, 2 fois avec 10 mL d'Et<sub>2</sub>O. Rdt : 78 %. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) : δ 3,76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,88 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,97 (s, 1H Ar), 7,40 (s, 1H Ar), 9,85 (s, 1H échangeable, 2-NH), 12,4 (s, 1H échangeable, 3-NH).

**2.6. Synthèse de la 7,8-diméthoxy-3-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-5H-2,3-benzodiazépine-1,4-dione, XIII.**

10

Laisser sous agitation à température ambiante un mélange de 200 mg (0,85 mmol) de 7,8-diméthoxy-1,2,3,4-tétrahydro-5H-2,3-benzodiazépine-1,4-dione **XII**, 130 mg (0,93 mmol) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> et 58 µL (0,93 mmol) d'iodure de méthyle dans 3 mL de DMF anhydre. Après 24 heures, ajouter 40 mL d'H<sub>2</sub>O. Filtrer le précipité et le laver 1 fois avec 1 mL d'H<sub>2</sub>O, 2 fois avec 3 mL de MeOH et 2 fois avec 5 mL d'Et<sub>2</sub>O. Rdt : 87%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) : δ 3,77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,84 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,00 (s, 1H Ar), 7,38 (s, 1H Ar), 9,87 (s, 1H échangeable, NH).

**2.7. Synthèse de la 1-chloro-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-5H-2,3-benzodiazépin-4-one, XIVaa.**

Chauffer en tube scellé pendant 1 heure à 115°C une solution de 100 mg (0,40 mmol) de 7,8-diméthoxy-3-méthyl-1,2,3,4-tétrahydro-5H-2,3-benzodiazépine-1,4-dione **XIII**, 250 µL de diméthylaniline, 600 µL de POCl<sub>3</sub>, dans 10 mL de CHCl<sub>3</sub> anhydre. Laisser revenir à température ambiante. Ajouter à -20°C, 3 g de silice, 15 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et 3 mL de triéthylamine. Evaporer à sec. Purifier par chromatographie (AcOEt). Triturer dans 1 mL d'Et<sub>2</sub>O. Filtrer et laver 2 fois avec 2 mL de pentane. Rdt : 88%. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) : δ 3,68 (s, 3H, 3-CH<sub>3</sub>), 3,79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,47 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,03 (s, 1H Ar), 7,44 (s, 1H Ar).

**2.8. Synthèse de la 1-bromo-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-5H-2,3-benzodiazépin-4-one, XIVab.**

En remplaçant dans l'exemple XIVaa le POCl<sub>3</sub> par le POBr<sub>3</sub>, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 48%. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) : δ 3,84 (s, 3H, 3-CH<sub>3</sub>), 3,91 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,96 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,61 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,80 (s, 1H Ar), 7,58 (s, 1H Ar).

### EXEMPLE 3 : SYNTHÈSE DES COMPOSÉS DE FORMULE GÉNÉRALE II SELON L'INVENTION SELON UNE PREMIÈRE VOIE

#### 3.1. Synthèse des Intermédiaires de formule XVIII.

##### 6,7-diméthoxy-1-méthyl-1,2-dihydro-4H-3,1-benzoxazine-2,4-dione, XVI.

Ajouter sous atmosphère inerte à une solution de 500 mg (3,06 mmoles) de 6,7-diméthoxy-1,2-dihydro-4H-3,1-benzoxazine-2,4-dione (XV), dans 6 mL de DMF anhydre 134 mg (3,37 mmoles) de NaH à 60% dans l'huile. Après 10 min à température ambiante, ajouter au goutte à goutte 219 µL (3,52 mmoles) de MeI. Laisser 3 heures à température ambiante. Ajouter 40 mL d'un mélange eau-glace. Filtrer le précipité et laver 2 fois avec 1 mL d'EtOH et 3 mL d'Et<sub>2</sub>O. On obtient 320 mg de produit titre sous forme d'une poudre blanche. Rdt : 59%. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : δ 3,31 (s, 3H, 1-CH<sub>3</sub>), 3,82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,96 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6,85 (s, 1H Ar), 7,32 (s, 1H Ar).

##### 7,8-diméthoxy-1-méthyl-3,4-dihydro-1H-1,4-benzodiazépine-2,5-dione, XVIIaa.

Chauffer à reflux pendant 6 heures un mélange de 320 mg (1,35 mmole) de 6,7-diméthoxy-1-méthyl-1,2-dihydro-4H-3,1-benzoxazine-2,4-dione (XVI), 452 mg (3,24 mmoles) de chlorhydrate de glycinate de méthyle dans 4 mL de pyridine. Ajouter 3 mL d'AcOH et chauffer à 130°C pendant 12 heures. Evaporer à sec. Ajouter 10 mL d'un mélange H<sub>2</sub>O/glace. Laisser cristalliser pendant 30 minutes à 0°C. Filtrer et laver 2 fois avec 2 mL d'H<sub>2</sub>O, 2 fois avec 1 mL d'EtOH et 2 fois avec 5 mL d'Et<sub>2</sub>O. Recristalliser dans l'EtOH. On obtient 240 mg de produit titre sous forme de cristaux incolores. Rdt : 71%. F : 260-263°C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : δ 3,42 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3,75-3,92 (m,

2H, CH<sub>2</sub>), 3,98 (s, 6H, 2 x OCH<sub>3</sub>), 6,39 (sl, 1H échangeable, NH), 6,69 (s, 1H Ar), 7,37 (s, 1H Ar).

**7,8-diméthoxy-3,4-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépine-2,5-dione, XVIIab.**

5

En remplaçant dans l'exemple (XVIIaa) le 6,7-diméthoxy-1-méthyl-1,2-dihydro-4*H*-3,1-benzoxazine-2,4-dione (XVI) par 6,7-diméthoxy-1,2-dihydro-4*H*-3,1-benzoxazine-2,4-dione (XV) on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 54%. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO, 300MHz) : δ 3,55 (d, J = 5,3, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,77 (s, 6H, 2xOCH<sub>3</sub>), 6,16 (s, 1H Ar), 6,67 (s, 1H Ar), 8,34 (t, J= 5,3, 1H, NH), 10,07 (s, 1H, NH).

10

**7,8-diméthoxy-1-*n*-propyl-3,4-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépine-2,5-dione, XVIIac.**

Ajouter sous atmosphère inerte à une solution de 723 mg (3,06 mmoles) de 7,8-diméthoxy-3,4-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépine-2,5-dione (XVIIab), dans 6 mL de DMF anhydre 134 mg (3,37 mmoles) de NaH à 60% dans l'huile. Après 10 min à température ambiante, ajouter au goutte à goutte 328 µL (3,37 mmoles) de *n*-PrI. Laisser 3 heures à température ambiante. Ajouter 40 mL d'un mélange eau-glace. Filtrer le précipité et laver 2 fois avec 1 mL d'EtOH et 3 mL d'Et<sub>2</sub>O. On obtient 320 mg de produit titre sous forme d'une poudre blanche. Rdt : 65%. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO, 200MHz) : δ 0,66-0,73 (m, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,27-1,39 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,30-4,22 (m, 10H, CH<sub>2</sub>+CH<sub>2</sub>+2 x OCH<sub>3</sub>), 6,97 (s, 1H Ar), 7,13 (s, 1H Ar), 8,56 (s, 1H, NH).

15

20

**1-benzyl-7,8-diméthoxy-3,4-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépine-2,5-dione, XVIIad.**

25

En remplaçant dans l'exemple (XVIIac) le *n*-Pr-I par le Bn-Br on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 45%. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO, 200MHz) : δ 3,53-3,77 (m, 8H, CH<sub>2</sub>+2xOCH<sub>3</sub>), 4,90-5,36 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,98-7,29 (m, 7H Ar), 8,61 (t, J=5,6, 1H, NH).

30

**7,8-diméthoxy-1,3-diméthyl-3,4-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépine-2,5-dione, XVIIae.**

En remplaçant dans l'exemple (XVIIaa) le chlorhydrate de glycinate de méthyle par le chlorhydrate d'alaninate de méthyle on obtient de la même manière le produit titre. Rdt :

45%.  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz) :  $\delta$  1,47 (d,  $J = 6,6$ , 3H, 3- $\text{CH}_3$ ), 3,40 (s, 3H, 1- $\text{CH}_3$ ), 3,92-3,97 (m, 7H, 3-CH + 2xOCH $_3$ ), 6,13 (d,  $J = 4,9$ , 1H échangeable, NH), 6,66 (s, 1H Ar), 7,33 (s, 1H Ar).

5 **5-chloro-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one (XVIIIaa).**

Chauffer en tube scellé pendant  $\frac{3}{4}$  d'heure à 125°C une solution de 100 mg (0,40 mmole) de 7,8-diméthoxy-1-méthyl-3,4-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépine-2,5-dione (XVIIaa), 280  $\mu\text{L}$  de diméthylaniline, 800  $\mu\text{L}$  de  $\text{POCl}_3$ , dans 10 mL de  $\text{CHCl}_3$  anhydre.

10 Laisser revenir à température ambiante. Ajouter 3 g de silice et 5 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Ajouter à 0°C, 1 mL de triéthylamine. Evaporer à sec. Purifier par chromatographie (AcOEt 1/ Hexane 1 puis, AcOEt). Triturer dans 1 mL d' $\text{Et}_2\text{O}$ . Filtrer et laver 2 fois avec 2 mL de pentane. On obtient 93 mg de produit titre sous forme d'une poudre blanche. Rdt : 87%.  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz) :  $\delta$  3,42 (s, 3H, NCH $_3$ ), 3,77 (s large, 1H de CH $_2$ ), 3,99 (s, 3H, OCH $_3$ ), 4,00 (s, 3H, OCH $_3$ ), 4,65 (s large, 1H de CH $_2$ ), 6,71 (s, 1H Ar), 7,22 (s, 1H Ar).

**5-chloro-7,8-diméthoxy-1,3-diméthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one, XVIIIab.**

20

En remplaçant dans l'exemple (XVIIIaa) la 7,8-diméthoxy-1-méthyl-3,4-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépine-2,5-dione (XVIIaa) par la 7,8-diméthoxy-1,3-diméthyl-3,4-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépine-2,5-dione (XVIIae) on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 78%.  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz) :  $\delta$  1,67 (d,  $J = 6,6$ , 3H, 3- $\text{CH}_3$ ), 3,44 (s, 3H, 1- $\text{CH}_3$ ), 3,68 (q,  $J = 6,6$ , 1H, 3-CH), 3,98 (s, 3H, OCH $_3$ ), 3,99 (s, 3H, OCH $_3$ ), 6,70 (s, 1H Ar), 7,21 (s, 1H Ar).

25

**1-benzyl-5-chloro-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépine-2-one, XVIIIac.**

30 En remplaçant dans l'exemple (XVIIIaa) la 7,8-diméthoxy-1-méthyl-3,4-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépine-2,5-dione (XVIIaa) par la 1-benzyl-7,8-diméthoxy-3,4-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépine-2,5-dione (XVIIad), on obtient de la même manière le produit titre.

Rdt : 53%.  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz) :  $\delta$  3,70-3,96 (m, 7H, CH + 2xOCH<sub>3</sub>), 4,65-4,78 (m, 1H CH), 5,09-5,12 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,70 (s, 1H Ar), 7,15-7,39 (m, 6H Ar).

**5-chloro-7,8-diméthoxy-1-*n*-propyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one, XVIIIad.**

5

En remplaçant dans l'exemple (XVIIIaa) le 7,8-diméthoxy-1-méthyl-3,4-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépine-2,5-dione (XVIIIaa) par le 7,8-diméthoxy-1-*n*-propyl-3,4-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépine-2,5-dione (XVIIIac), on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 34%.  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz) :  $\delta$  0,81-0,89 (m, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,46-1,61 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,50-3,74 (m, 2H, 2xCH), 3,98 (s, 6H, 2xOCH<sub>3</sub>), 4,22-4,66 (m, 2H, 2xCH), 6,77 (s, 1H Ar), 7,30 (s, 1H Ar).

10

**3.2. Synthèse des Produits de Formule (II)**

15 Les composés suivants ont été synthétisés :

7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-phényl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one IIaa.

7,8-diméthoxy-5-(3,4-diméthoxyphényl)-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one IIab

20 5-(2-benzo[b]thiényl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one IIac

7,8-diméthoxy-5-(4-fluorophényl)-1-méthyl-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one IIad

7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-(4-pyridyl)-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one IIae

25 7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-(3, 5 bis trifluorométhylphényl)-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one IIaf

5-(2-benzo[b]furyl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one IIag

5-(2-furyl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one IIah

5-(4-acétylphényl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one IIai

30 7,8-diméthoxy-5-(4-*N,N*-diméthylaminophényl)-1-méthyl-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one IIaj.

7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-(2-thiényl)-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one IIak

7,8-diméthoxy-5-(3-méthoxyphényl)-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one IIal

7,8-diméthoxy-5-(2-méthoxyphényl)-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one  
IIam

5-(5-indolyl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one IIan

5-(6-benzyloxy-2-naphthyl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-  
5 one IIao

7,8-diméthoxy-5-(6-méthoxy-2-naphthyl)-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-  
one IIap

5-(2-indolyl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one IIaq

7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-(pipéridin-1-yl)-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one IIar

10 7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-[(E)-2-phényléthényl]-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-  
one IIas.

7,8-diméthoxy-5-(3-hydroxyméthylphényl)-1-méthyl-3-propyl-1,3-dihydro-2H-1,4-  
benzodiazépin-2-one IIat.

7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-(2-méthylphényl)-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one IIau.

15 7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-(N-tetrahydro-1,2,3,4-isoquinolyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-  
benzodiazépin-2-one IIav.

7,8-diméthoxy-5-(4-méthoxyphényl)-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one  
IIaw.

5-(3-bromophényl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one  
20 IIax.

5-(1,1'-biphényl-3-yl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-  
one IIay

7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-(2-phényléthyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one  
IIaz.

25 **7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-phényl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one IIaa.**

Chauffer à 115°C pendant 12 h et sous atmosphère inerte un mélange de 200 mg (0,74  
mmole) de 5-chloro-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one  
30 **XVIIIaa**, 109 mg (0,89 mmole) d'acide benzène boronique, 182 mg (0,86 mmole) de  
K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 23 mg (0,020 mmole) de tétrakis(triphénylphosphine) Pd (0) dans 5 mL de  
DMF. Laisser revenir à température ambiante. Ajouter 80 mL d'H<sub>2</sub>O et extraire 3 fois  
avec 50 mL d'Et<sub>2</sub>O. Sécher les fractions organiques sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Purifier par

chromatographie (AcOEt). Recrystalliser dans EtOH. On obtient 122 mg de produit titre sous forme de cristaux incolores. Rdt : 53%. F : 109-112°C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) : δ 3,40 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3,75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,98 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,30 (système AB, Δδ = 1,00, J<sub>AB</sub> = 10,2, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,71 (s, 1H Ar), 6,78 (s, 1H Ar), 7,35-7,47 (m, 3H Ar), 7,64-7,68 (m, 2H Ar).

**7,8-diméthoxy-5-(3,4-diméthoxyphényl)-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one IIab.**

10 En remplaçant dans l'exemple IIaa l'acide benzène boronique par l'acide 3,4-diméthoxybenzène boronique on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 82%. F : 130-133°C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) : δ 3,40 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3,43 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,94 (s, 6H, 2 x OCH<sub>3</sub>), 3,98 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,27 (système AB, Δδ = 0,98, J<sub>AB</sub> = 10,8, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,78-6,85 (m, 3H Ar), 7,04-7,09 (m, 1H Ar), 7,42-7,43 (m, 1H Ar).

15

**5-(2-benzo[b]thiényl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one IIac.**

En remplaçant dans l'exemple IIaa l'acide benzène boronique par l'acide benzo[b]thiophène-2-boronique on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 83%. F : 136-138°C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) : δ 3,40 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3,88 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,00 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,32 (système AB, Δδ = 0,93, J<sub>AB</sub> = 10,7, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,80 (s, 1H Ar), 7,15 (s, 1H Ar), 7,31-7,42 (m, 3H Ar), 7,69-7,89 (m, 2H Ar).

25 **7,8-diméthoxy-5-(4-fluorophényl)-1-méthyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIad**

En remplaçant dans l'exemple IIaa l'acide benzène boronique par l'acide 4-fluorobenzène boronique on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 20%. F : 201-202°C. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO, 300MHz) : δ 3,30 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3,63 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,89 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,11 (système AB, Δδ = 0,79, J<sub>AB</sub> = 10,6, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,67 (s, 1H Ar), 7,08 (s, 1H Ar), 7,08-7,66 (m, 4H Ar).

30



**7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-(4-pyridyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIae**

En remplaçant dans l'exemple IIaa l'acide benzène boronique par l'acide (pyrid-4-yl)-4,4,5,5-tetraméthyl-1,3-dioxolaborolane on obtient de la même manière le produit titre.

- 5 Rdt : 25%. F : 170-172°C. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO, 200MHz) : δ 3,34 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3,68 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,93 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,25 (système AB, Δδ = 0,81, J<sub>AB</sub> = 10,5, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,73 (s, 1H Ar), 7,58 (d, 2H Ar, J = 6,1), 8,72 (d, 2H Ar, J = 5,9).

- 10 **7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-(3, 5 bis trifluorométhylphényl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIaf.**

En remplaçant dans l'exemple IIaa l'acide benzène boronique par l'acide 3, 5 bis trifluorométhylbenzène boronique on obtient de la même manière le produit titre. Rdt :

- 15 20 %. F : 180-182°C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : δ 3,44 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3,76-3,88 (m, 4H, 1HCH<sub>2</sub> + OCH<sub>3</sub>), 4,02 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,89 (m, 1HCH<sub>2</sub>), 6,61 (s, 1H Ar), 6,84 (s, 1H Ar), 7,98 (s, 1H Ar), 8,19 (s, 2H Ar).

- 20 **5-(2-benzo[b]furyl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one IIag.**

En remplaçant dans l'exemple IIaa l'acide benzène boronique par l'acide 2-benzo[b]furane boronique on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 70%. F :

- 25 139-141°C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : δ 3,40 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3,89 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,00 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,41 (système AB, Δδ = 1,03, J<sub>AB</sub> = 10,3, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,80 (s, 1H Ar), 7,08 (s, 1H Ar), 7,14-7,65 (m, 5H Ar).

**5-(2-furyl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one IIah.**

- 30 En remplaçant dans l'exemple IIaa l'acide benzène boronique par l'acide 2-furane boronique on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 43%. F : 172-173°C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) : δ 3,38 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3,88 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,98 (s, 3H,

OCH<sub>3</sub>), 4,28 (système AB,  $\Delta\delta = 0,98$ ,  $J_{AB} = 10,5$ , 2H, CH<sub>2</sub>), 6,50-6,54 (m, 1H Ar), 6,74-6,77 (m, 2H Ar), 7,07 (s, 1H Ar), 7,59-7,61 (m, 1H Ar).

**5-(4-acétylphényl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one**

5 **IIai.**

En remplaçant dans l'exemple IIaa l'acide benzène boronique par l'acide 4-acétylbenzène boronique on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 49%. F : 175-176°C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) :  $\delta$  2,63 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 3,42 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3,75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,00 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,30 (système AB,  $\Delta\delta = 1,03$ ,  $J_{AB} = 10,3$ , 2H, CH<sub>2</sub>), 6,64 (s, 1H Ar), 6,80 (s, 1H Ar), 7,86 (système AB,  $\Delta\delta = 0,23$ ,  $J_{AB} = 8,08$ , 4H Ar).

15 **7,8-diméthoxy-5-(4-N,N-diméthylaminophényl)-1-méthyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIaj.**

En remplaçant dans l'exemple IIaa l'acide benzène boronique par l'acide 4-N,N-diméthylaminobenzène boronique on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 10%. F : >290°C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) :  $\delta$  3,02 (s, 6H, NCH<sub>3</sub>), 3,38 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3,74-3,78 (m, 4H, 1HCH<sub>2</sub> + OCH<sub>3</sub>), 3,97 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,67-4,71 (m, 1HCH<sub>2</sub>), 6,66-6,81 (m, 4H Ar), 7,54-7,64 (m, 2H Ar). Masse : (M+H)<sup>+</sup> = 354,23.

**7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-(2-thiényl)-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one IIak.**

25 En remplaçant dans l'exemple IIaa l'acide benzène boronique par l'acide 2-thiophène boronique on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 66%. F : 180-182°C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) :  $\delta$  3,38 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3,87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,99 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,24 (système AB,  $\Delta\delta = 0,91$ ,  $J_{AB} = 10,8$ , 2H, CH<sub>2</sub>), 6,77 (s, 1H Ar), 7,05-7,49 (m, 4H Ar).

30

**7,8-diméthoxy-5-(3-méthoxyphényl)-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one IIal.**

En remplaçant dans l'exemple **IIaa** l'acide benzène boronique par l'acide 3-méthoxybenzène boronique on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 38%. F : 99-102°C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) : δ 3,40 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3,77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,99 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,31 (système AB, Δδ = 0,98, J<sub>AB</sub> = 10,7, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,73 (s, 1H Ar), 6,78 (s, 1H Ar), 6,99-7,35 (m, 4H Ar).

**7,8-diméthoxy-5-(2-méthoxyphényl)-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one IIam.**

En remplaçant dans l'exemple **IIaa** l'acide benzène boronique par l'acide 2-méthoxybenzène boronique on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 54%. F : 153-154°C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) : δ 3,43 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3,57 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,68 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,96 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,31 (système AB, Δδ = 0,99, J<sub>AB</sub> = 10,7, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,53 (s, 1H Ar), 6,75 (s, 1H Ar), 6,86-7,51 (m, 4H Ar).

**5-(5-indolyl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one IIan.**

En remplaçant dans l'exemple **IIaa** l'acide benzène boronique par l'acide (1-*tert*-butyloxycarbonylindole)-5-boronique on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 21%. F : 148-151°C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : δ 3,40 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3,92 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,00 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,32 (système AB, Δδ = 0,85, J<sub>AB</sub> = 10,9, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,75 (s, 1H Ar), 6,80 (s, 1H Ar), 7,10-7,76 (m, 5H Ar), 9,50 (s large, 1H échangeable, NH).

**5-(6-benzyloxy-2-naphthyl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one IIao.**

En remplaçant dans l'exemple **IIaa** l'acide benzène boronique par l'acide (6-benzyloxynaphthalène-2-boronique on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 18%. F : 143-146°C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : δ 3,43 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3,72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,01 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,34 (système AB, Δδ = 0,98, J<sub>AB</sub> = 10,6, 2H, CH<sub>2</sub>), 5,21 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,78 (s, 1H Ar), 6,82 (s, 1H Ar), 7,33-8,02 (m, 11H Ar).

**7,8-diméthoxy-5-(6-méthoxy-2-naphthyl)-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one IIap.**

En remplaçant dans l'exemple IIaa l'acide benzène boronique par l'acide (6-méthoxynaphthalène-2-boronique on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 40%. F : 193-194°C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : δ 3,43 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3,72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,95 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,01 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,34 (système AB, Δδ = 0,98, J<sub>AB</sub> = 10,6, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,79 (s, 1H Ar), 6,82 (s, 1H Ar), 7,16-8,00 (m, 6H Ar).

**5-(2-indolyl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one IIaq.**

En remplaçant dans l'exemple IIaa l'acide benzène boronique par l'acide (1-tert-butyloxycarbonylindole)-2-boronique on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 21%. F : 146-148°C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) : δ 3,39 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3,89 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,00 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,31 (système AB, Δδ = 0,87, J<sub>AB</sub> = 10,8, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,75 (s, 1H Ar), 6,79 (s, 1H Ar), 7,12-7,65 (m, 5H Ar).

**7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-(pipéridin-1-yl)-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one IIar**

Chauffer à 110°C en tube scellé, un mélange de 100 mg (0,37 mmole) de 5-chloro-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one XVIIIaa et de 300μl (3 mmole) de pipéridine dans 10 mL d'EtOH pendant 48 heures. Evaporer à sec et purifier par chromatographie sur silice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 50/ AcOEt 40/ EtOH 10). Triturer dans l'hexane, filtrer, sécher. On obtient 70mg d'une poudre beige. Rdt : 60%. F = 125-127°C. <sup>1</sup>H-RMN (200MHz, DMSO) : δ 1,63-1,70 (m, 6H, 3 x CH<sub>2</sub>), 3,20-3,23 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3,37 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3,91 (système AB, Δδ = 0,71, J<sub>AB</sub> = 11,5, 2H, 3-CH<sub>2</sub>), 3,94 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,97 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6,73 (s, 1H Ar), 6,99 (s, 1H Ar).

**7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-[(E)-2-phényléthényl]-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIas.**

En remplaçant dans l'exemple **IIaa** l'acide benzène boronique par l'acide (E)-2-phényléthényl boronique on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 20%. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : δ 3,38 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3,76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,98 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,26 (système AB, Δδ = 0,93, J<sub>AB</sub> = 10,6, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,77 (s, 1H Ar), 7,00 (s, 1H, =CHPh), 7,12 (s, 2H, =CH + 1H Ar) 7,34-7,51 (m, 5H Ar). Masse : (M+H)<sup>+</sup> = 337,21.

**7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-(2-phényléthynyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one **IIat**.**

10

Ajouter sous atmosphère inerte à une solution de 240mg (0,89 mmole) 5-chloro-7, 8-diméthoxy-1-méthyl-1, 3-dihydro-1, 4-benzodiazépin-2-one **XVIIIaa** dans 7 ml de CH<sub>3</sub>CN, 17 mg (0,1 mmole) de PdCl<sub>2</sub>, 30 mg (0,16 mmole) de CuI. Laisser 5 min sous agitation, puis ajouter 68 mg (0,23 mmole) de PPh<sub>3</sub>, 185 μl de Net<sub>3</sub> et 150. μl de phénylacétylène. Chauffer le mélange à 55°C pendant 3h. Evaporer à sec et purifier par chromatographie sur silice (AcOEt 1/ Hexane 1, puis AcOEt). Recristalliser dans l'EtOH. Rdt : 45%. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO, 200MHz) : δ 3,33 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3,70-3,91 (m, 7H, 1HCH<sub>2</sub> + 2OCH<sub>3</sub>), 4,50-5,60 (m, 1HCH<sub>2</sub>), 7,06 (s, 1H Ar), 7,32 (s, 1H Ar), 7,48-7,68 (m, 5H Ar). Masse : (M+H)<sup>+</sup> = 335,16.

20

**7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-(2-méthylphényl)-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one, **IIau**.**

En remplaçant dans l'exemple **IIaa** l'acide benzène boronique par l'acide 2-méthylbenzène boronique on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 30%. F : 139-141°C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : δ 1,99 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,44 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3,66 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,98 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,31 (système AB, Δδ = 0,99, J<sub>AB</sub> = 10,3, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,46 (s, 1H Ar), 6,77 (s, 1H Ar), 7,15-7,41 (m, 4H Ar).

30

**7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-(N-tetrahydro-1,2,3,4-isoquinolyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one **IIav**.**

En remplaçant dans l'exemple **IIar** la pipéridine par la tétrahydro-1,2,3,4-isoquinoléine on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 35%. F : 154-157°C. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO, 300MHz) : δ 2,70-3,10 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,23 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3,41-3,54 (m, 3H, 1CH<sub>2</sub> + 1HCH<sub>2</sub>), 3,78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,88 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,98 - 4,01 (m, 1HCH<sub>2</sub>), 4,33 - 4,44 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,97 (s, 1H Ar), 7,02 (s, 1H Ar), 7,15 (s, 4H Ar). Masse : (M + H)<sup>+</sup> = 366,19.

10 **7,8-diméthoxy-5-(4-méthoxyphényl)-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one, IIaw.**

En remplaçant dans l'exemple **IIaa** l'acide benzène boronique par l'acide 4-méthoxybenzène boronique on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 30%. F : 163-165°C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) : δ 3,39 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3,76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,98 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,25 (système AB, Δδ = 0,98, J<sub>AB</sub> = 10,5, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,74-6,93 (m, 4H Ar), 7,59 (s, 1H Ar), 7,63 (s, 1H Ar).

20 **5-(3-bromophényl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIax.**

En remplaçant dans l'exemple **IIaa** l'acide benzène boronique par l'acide 3-bromobenzène boronique on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 38%. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO, 200MHz) : δ 3,33 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3,66 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,92 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,23 (système AB, Δδ = 0,98, J<sub>AB</sub> = 10, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,72 (s, 1H Ar), 7,12 (s, 1H Ar), 7,37-7,80 (m, 4H Ar).

30 **5-(1,1'-biphényl-3-yl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIay.**

Chauffer à 115°C pendant 12 h et sous atmosphère inerte un mélange de 100 mg (0,26 mmole) de 5-(3-bromophényl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one **IIax**, 38 mg (0,31 mmole) d'acide benzène boronique, 63 mg (0,30 mmole) de K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 9 mg (0,020 mmole) de tétrakis(triphénylphosphine) Pd (0) dans 1

mL de DMF. Laisser revenir à température ambiante. Ajouter 80 mL d'H<sub>2</sub>O et extraire 3 fois avec 50 mL d'Et<sub>2</sub>O. Sécher les fractions organiques sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Purifier par chromatographie (AcOEt 1/Hex 1). Recristalliser dans EtOH. On obtient 13 mg de produit titre sous forme de cristaux incolores. Rdt : 13%. F : 127°C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) : δ 3,42 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3,77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,00 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,34 (système AB, Δδ = 1,00, J<sub>AB</sub> = 10,5, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,78 (s, 1H Ar), 6,80 (s, 1H Ar), 7,39-7,90 (m, 9H Ar).

**7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-(2-phényléthyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one**  
**IIaz.**

Laisser sous agitation un mélange de 80 mg (0,24 mmole) de 7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-(2-phényléthynyl)-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one 132, 15mg de Pd/C à 10% en poids dans 5 ml de MeOH et 5ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sous 70 psi d'H<sub>2</sub> pendant 48h. Filtrer la suspension sur célite, rincer 3X10 ml de MeOH. Evaporer à sec et purifier par chromatographie sur silice (AcOEt 1/ Hexane 1, puis AcOEt). Rdt : 5%. F : 112-115°C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : δ 2,95-3,07 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3,28 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3,87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,93 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,10 (système AB, Δδ = 0,96, J<sub>AB</sub> = 10,2, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,67 (s, 1H Ar), 6,78 (s, 1H Ar), 7,15-7,25 (m, 5H Ar). Masse : (M + H)<sup>+</sup> = 339,15

**EXEMPLE 4 : SYNTHÈSE DES COMPOSÉS DE FORMULE GÉNÉRALE II**  
**SELON L'INVENTION SELON UNE DEUXIÈME VOIE**

**4.1. Synthèse des Intermédiaires.**

**2-éthoxy-1-méthoxy-4-nitrobenzène XIXaa.**

Ajouter sous atmosphère inerte, à 0°C, une solution de 10 g (59 mmol) de 2-éthoxy-5-nitrophénol dissout dans 125 mL de DMF, sur une solution de 2,6 g (65 mmol) de

NaH à 60% dans l'huile dissout dans 125 mL de DMF. Après 30 minutes à température ambiante, ajouter au goutte à goutte 5,2 mL (65 mmoles) de EtI à 0°C. Laisser 12 heures à température ambiante. Ajouter 1,5 L d'un mélange eau-glace. Filtrer le précipité et laver 3 fois avec 100 mL d'eau puis 1 fois avec 100 mL de pentane. On obtient 9,8 g de produit titre sous forme d'une poudre blanche. Rdt : 93%.  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) :  $\delta$  1,52 (t, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 3,98 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4,20 (q, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 6,91 (d, 1H Ar), 7,75 (d, 1H Ar), 7,91 (dd, 1H Ar).

#### 1,2-diéthoxy-4-nitrobenzène XIXab.

10

Ajouter sous atmosphère inerte, à 0°C, une solution de 20 g (0,13 moles) de 4-nitrobenzène-1,2-diol dissout dans 150 mL de DMF, sur une solution de 11,35 g (0,28 moles) de NaH à 60% dans l'huile dissout dans 150 mL de DMF. Après 30 minutes à température ambiante, ajouter au goutte à goutte 5,2 mL (65 mmoles) de EtI à 0°C. Laisser 12 heures à température ambiante. Ajouter 2 L d'un mélange eau-glace. Filtrer le précipité et laver 3 fois avec 100 mL d'eau puis 1 fois avec 100 mL de pentane. On obtient 20,4 g de produit titre sous forme d'une poudre blanche. Rdt : 76%.  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) :  $\delta$  1,47-1,53 (m, 6H, 2 fois  $-\text{CH}_3$ ), 4,14-4,20 (m, 4H, 2 fois  $\text{OCH}_2$ ), 6,88 (d, 1H Ar), 7,74 (d, 1H Ar), 7,89 (dd, 1H Ar).

20

#### 3-éthoxy-4-méthoxyaniline XXaa.

Laisser sous pression d'hydrogène (Patm) pendant 12h, 5 g de 2-éthoxy-1-méthoxy-4-nitrobenzène (XIXaa), 500 mg de palladium à 10% sur charbon (10% en poids de produit à réduire), dans 200 mL de méthanol. Filtrer sur célite, rincer plusieurs fois au méthanol. Evaporer à sec. Reprendre à l'éther et évaporer. On obtient 3,28 g de produit titre sous forme d'une poudre blanche rosée. Rdt : 79%.  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) :  $\delta$  1,46 (t, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 3,33 (s, 2H échangeable,  $-\text{NH}_2$ ), 3,81 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4,05 (q, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 6,22(d, 1H Ar), 6,28 (dd, 1H Ar), 6,71 (d, 1H Ar).

30

#### 3,4-diéthoxyaniline XXab.



En remplaçant dans l'exemple XXaa le 2-éthoxy-1-méthoxy-4-nitrobenzène (XIXaa) par le 1,2-diéthoxy-4-nitrobenzène (XIXab) on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 80%.  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) :  $\delta$  1,36-1,46 (m, 6H, 2 fois  $-\text{CH}_3$ ), 3,44 (s, 2H échangeable,  $-\text{NH}_2$ ), 3,97-4,07 (m, 4H, 2 fois  $\text{OCH}_2$ ), 6,19 (dd, 1H Ar), 6,23 (d, 1H Ar), 6,73 (d, 1H Ar).

**(2-amino-4,5-diméthoxyphényl)(phényl)méthanone XXIaa.**

Ajouter, à  $0^\circ\text{C}$  et sous atmosphère inerte, à une solution de 35 mL de tribromure de bore (1M/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 35,8 mmol), 5 g de 3,4-diméthoxyaniline (32,6 mmol) dissout dans 30 mL de dichloroéthane, 6,7 mL de benzonitrile (65,2 mmol), et 4,79 g d' $\text{AlCl}_3$  (35,8 mmol). Agiter 30 minutes à température ambiante. Evaporer le dichlorométhane. Chauffer à reflux 12h. Laisser refroidir. Additionner 35 mL d' $\text{HCl}$  1M à  $0^\circ\text{C}$ , agiter à  $75^\circ\text{C}$  pendant une heure. Additionner 150 mL d'eau, et extraire par 3 fois 200 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Sécher les fractions organiques sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Purifier par chromatographie (AcOEt 1/Hexane 2). On obtient 6,1 g de produit titre sous forme d'une poudre jaune. Rdt : 73%.  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) :  $\delta$  3,66 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 3,92 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 6,22 (s, 2H échangeable + 1H, 1H Ar +  $-\text{NH}_2$ ), 6,95 (s, 1H Ar), 7,46-7,51 (m, 3H Ar), 7,61-7,64 (m, 2H Ar).

**(2-amino-4-bromophényl)(4-bromophényl)méthanone XXIab.**

En remplaçant dans l'exemple XXIaa la 3,4-diméthoxyaniline par la 3-bromoaniline, et le benzonitrile par le 4 bromobenzonitrile, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 17%.  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz) : 6,18 (s, 2H échangeable,  $-\text{NH}_2$ ), 6,76 (dd, 1H Ar), 6,97 (d, 1H Ar), 7,30 (t, 1H Ar), 7,61 (système AB,  $\Delta\delta = 0,13$ ,  $J_{\text{AB}} = 8,3$ , 4H Ar).

**(2-amino-5-iodophényl)[3-(trifluorométhyl)phényl]méthanone XXIac.**

En remplaçant dans l'exemple XXIaa la 3,4-diméthoxyaniline par la 4-iodoaniline, et le benzonitrile par le 3-trifluorométhyl-benzonitrile, on obtient de la même manière le

produit titre. Rdt : 10%.  $^1\text{H}$ -RMN (DMSO, 300MHz) :  $\delta$  6,41 (d, 2H Ar), 6,74 (m, 1H Ar), 7,06 (d, 1H Ar), 7,26-7,38 (m, 2H Ar), 7,55-7,58 (m, 1H Ar).

**2-amino-3-bromo-4,5-diméthoxybenzophénone,XXIad**

5

Ajouter goutte à goutte et à 0°C à une solution de 900mg (3,5 mmole) de (2-amino-4,5-diméthoxyphényl)(phényl)méthanone (XXIaa), dans 60 ml de DMSO, 15g d'HBr à 40% en poids dans l'eau. Chauffer à 60°C pendant 24h. Ajouter 400 ml d'H<sub>2</sub>O et extraire avec 4 X 200 ml d'AcOEt ; sécher sur MgSO<sub>4</sub>, évaporer l'AcOEt et purifier par chromatographie sur silice (AcOEt 1 / Hex 4). Rdt : 65%.  $^1\text{H}$ -RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) :  $\delta$  3,67 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,97 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6,59 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,06 (s, 1H Ar), 7,47-7,65 (m, 5H Ar). Masse : (M + H)<sup>+</sup> = 335,98 + 337,98.

10

**(2-amino-5-méthoxyphényl)[3-(trifluorométhyl)phényl]méthanone XXIae.**

15

En remplaçant dans l'exemple XXIaa la 3,4-diméthoxyaniline par la 4-méthoxyaniline, et le benzonitrile par le 3-trifluorométhyl-benzonitrile, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 23%.  $^1\text{H}$ -RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) :  $\delta$  3,70 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6,18-6,24 (m, 2H Ar), 6,35 (s, 2H échangeable, -NH<sub>2</sub>), 7,35-7,81 (m, 6H Ar).

20

**(2-amino-4,5-diméthoxyphényl)(4-bromophényl)méthanone XXIaf.**

En remplaçant dans l'exemple XXIaa le benzonitrile par le 4-bromobenzonitrile, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 82%.  $^1\text{H}$ -RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) :  $\delta$  3,67 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3,91 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 6,20 (s, 2H échangeable + 1H, 1H Ar + -NH<sub>2</sub>), 6,86 (s, 1H Ar), 7,55 (système AB,  $\Delta\delta$  = 0,10, J<sub>AB</sub> = 8,7, 4H Ar).

25

**(2-amino-4,5-diéthoxyphényl)(phényl)méthanone XXIag.**

En remplaçant dans l'exemple XXIaa la 3,4-diméthoxyaniline par la 3,4-diéthoxyaniline (XXab). Purifier par chromatographie (AcOEt 1/ Hexane 4), on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 35%.  $^1\text{H}$ -RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) :  $\delta$  1,32 (t, 3H, -CH<sub>3</sub>),

30

1,48 (t, 3H, -CH<sub>3</sub>), 3,85 (q, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4,10 (q, 2H, OCH<sub>2</sub>), 6,19 (s, 1H Ar), 6,23 (s, 2H échangeable, -NH<sub>2</sub>), 6,99 (s, 1H Ar), 7,42-7,62 (m, 5H Ar).

**(7-amino-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)(phényl)méthanone XXIah.**

5

En remplaçant dans l'exemple XXIaa la 3,4-diméthoxyaniline par la 2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-amine on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 49%. Le produit est utilisé tel quel.

10 **(2-amino-4,5-diméthoxyphényl)(3-bromophényl)méthanone XXIai.**

En remplaçant dans l'exemple XXIaa le benzonitrile par le 3-bromobenzonitrile, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 32%. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : δ 3,70 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3,95 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 6,23 (s, 1H Ar), 6,28 (s, 2H échangeable, -NH<sub>2</sub>), 6,88 (s, 1H Ar), 7,32 (s, 1H Ar), 7,40 (s, 1H Ar), 7,53-7,59 (m, 1H Ar), 7,63-7,69 (m, 1H Ar), 7,78-7,80 (m, 1H Ar).

15

**(2-amino-4,5-diméthoxyphényl)(2-bromophényl)méthanone XXIaj.**

20 En remplaçant dans l'exemple XXIaa le benzonitrile par le 2-bromobenzonitrile, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 30%. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) : δ 3,60 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3,92 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 6,20 (s, 1H Ar), 6,51 (s, 2H échangeable, -NH<sub>2</sub>), 6,57 (s, 1H Ar), 7,29-7,42 (m, 3H Ar), 6,64-7,69 (m, 1H Ar).

25 **(2-amino-4-éthoxy-5-méthoxyphényl)(phényl)méthanone XXIak.**

En remplaçant dans l'exemple XXIaa la 3,4-diméthoxyaniline par la 3-éthoxy-4-méthoxyaniline (XXaa). Purifier par chromatographie (AcOEt 1/ Hexane 4), on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 53%. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : δ 1,52 (t, 3H, -CH<sub>3</sub>), 3,66 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,13 (q, 2H, OCH<sub>2</sub>), 6,19(s, 2H échangeable, -NH<sub>2</sub>), 6,20 (s, 1H Ar) 6,95 (s, 1H Ar), 7,43-7,64 (m, 5H Ar).

30

**(2-amino-4-méthoxyphényl)(phényl)méthanone XXIal.**

En remplaçant dans l'exemple **XXIaa** la 3,4-diméthoxyaniline par la 3-méthoxyaniline. Purifier par chromatographie (AcOEt 1/ Hexane 3), on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 68%. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : δ 3,82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6,15-6,20 (m, 2H Ar), 6,37 (s, 2H échangeable, -NH<sub>2</sub>), 7,38-7,65 (m, 6H Ar).

**(2-amino-5-méthoxyphényl)(phényl)méthanone XXIam.**

En remplaçant dans l'exemple **XXIaa** la 3,4-diméthoxyaniline par la 4-méthoxyaniline. Purifier par chromatographie (AcOEt 1/ Hexane 3), on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 43%. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : δ 3,66 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5,72 (s, 2H échangeable, -NH<sub>2</sub>), 6,73 (d, 1H Ar), 6,96-7,02 (m, 2H Ar), 7,44-7,54 (m, 3H Ar), 7,67-7,70 (m, 2H Ar).

**(2-amino-5- hydroxy-4-méthoxyphényl)(phényl)méthanone XXIan.**

Ajouter goutte à goutte à 400mg (1,55 mmole) de (2-amino-4,5-diméthoxyphényl)(phényl)méthanone (**XXIaa**), 2,1 ml d'HBr à 40% en poids dans l'eau. Chauffer à 95°C pendant 12h. Ajouter à 0°C de l'ammoniaque jusqu'à PH = 8, 9. Ajouter 100 ml d'H<sub>2</sub>O et extraire avec 3 X 100 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Sécher sur MgSO<sub>4</sub>, évaporer le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et purifier par chromatographie sur silice (AcOEt 1 / Hex 4 puis 1 / 1). Rdt : 45%. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) : δ 3,92 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6,20 (s, 1H Ar), 7,00 (s, 1H Ar), 7,42-7,61 (m, 5H Ar).

**(2-amino-5-éthoxy-4-méthoxyphényl)(phényl)méthanone XXIao.**

Ajouter, à 0°C et sous atmosphère inerte, à une solution de 300 mg (1,23 mmole) de (2-amino-5- hydroxy-4-méthoxyphényl)(phényl)méthanone (**XXIan**). dans 5 ml de DMF, 50 mg (1,25 mmole) de NaH à 60% dans l'huile. Laisser sous agitation à température ambiante pendant 1h. Ajouter goutte à goutte à 0°C, 210 mg (1,35 mmole) d'iode d'éthyle. Laisser sous agitation à température ambiante pendant la nuit. Ajouter 50 ml d'H<sub>2</sub>O et extraire avec 3 X 50 ml d'AcOEt; sécher sur MgSO<sub>4</sub>, évaporer l'AcOEt et purifier par chromatographie sur silice (AcOEt 1 / Hex 1). Rdt : 85%. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>,

300MHz) :  $\delta$  1,26–1,36 (m, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,81–3,87 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6,20 (s, 1H Ar), 6,96 (s, 1H Ar), 7,42–7,61 (m, 4H Ar).

5

#### 4.2. Synthèse des Produits de formule XXII

Les composés suivants ont été synthétisés :

- 10 7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one XXIIaa
- 8-bromo-5-(4-bromophényl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one XXIIab
- 7-iodo-5-[3-(trifluorométhyl)phényl]-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one XXIIac
- 7,8-diméthoxy-3-isobutyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one XXIIad.
- 7-méthoxy-5-[3-(trifluorométhyl)phényl]-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 15 XXIIae
- 5-(4-bromophényl)-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one XXIIaf
- 7,8-diéthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one XXIIag
- 10-phényl-2,3,6,8-tétrahydro-7H-[1,4] dioxino [2,3-h][1,4]benzodiazépin-7-one XXIIah
- 7,8-diéthoxy-3-méthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one XXIIai
- 20 3-benzyl-7,8-diéthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one XXIIaj
- 5-(3-bromophényl)-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one XXIIak
- 5-(2-bromophényl)-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one XXIIal
- 8-éthoxy-7-méthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one XXIIam
- 8-méthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one XXIIan
- 25 7-méthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one XXIIao
- 3-benzyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one XXIIap.
- 7,8-diméthoxy-3-méthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one XXIIaq.
- 7,8-diméthoxy-3-(1H-imidazol-4-ylméthyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one XXIIar.
- 30 7,8-diméthoxy-3-(1H-indol-3-ylméthyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one XXIIas.
- 7,8-diméthoxy-3-(2-méthylthioéthyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one XXIIat.

(S) 3-benzyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one XXIIau.  
 (S)-butylcarbamate de (7,8-diméthoxy-5-phényl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)benzyl XXIIav.

(S)-3-(4-aminobutyl)-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one  
 5 XXIIaw

(S)-N-[4-(7,8-diméthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)butyl]acétamide XXIIax.

(S)-Bis trifluoroacetate de N-[4-(7,8-diméthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)butyl]guanidinium XXIIay

10 7,8-diméthoxy-3,5-diphényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one XXIIaz  
 3,5-diphényl-8-éthoxy-7-méthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one XXIIba.  
 3-benzyl-8-éthoxy-7-méthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one  
 XXIIbb.

5-phényl-7-éthoxy -8-méthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one XXIIbc

15

**7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one XXIIaa.**

Chauffer à reflux pendant 36 h et sous atmosphère inerte un mélange de 4,5 g (17,6 mmole) de (2-amino-4,5-diméthoxyphényl)(phényl)méthanone (XXIIaa), 5 g (36 mmole) de glycinate d'éthyle.HCl, et 30 ml de pyridine anhydre. Ajouter quatre fractions 2,5 g (18 mmol) de glycinate d'éthyle.HCl, toutes les six heures. Laisser revenir à température ambiante. Evaporer à sec. Verser 200 ml d'eau. Extraire par 3 fois 300 ml de dichlorométhane. Sécher les fractions organiques sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> Purifier par chromatographie (AcOEt 3/Hexane 1/ 3% triéthylamine). Recristalliser dans EtOH/EtO<sub>2</sub>.  
 20 On obtient 2.2 g de produit titre sous forme de cristaux incolores. Rdt : 43%. F :248-250 °C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz): δ 3,71 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,95 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,31 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,64 (s, 1H Ar), 6,70 (s, 1H Ar), 7,27-7,59 (m, 5H Ar), 9,40 (s, 1H échangeable, -NH).

30

**8-bromo-5-(4-bromophényl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one XXIIab.**

En remplaçant dans l'exemple **XXIIaa** la (2-amino-4,5-diméthoxyphényl)(phényl) méthanone (**XXIaa**) par la (2-amino-4-bromophényl)(4-bromophényl) méthanone (**XXIab**), on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 3%. F : 299 °C. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO, 200MHz) : δ 4,18 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,21 (d, 1H Ar), 7,35-7.46 (m, 5H Ar), 7,63-7,68 (m, 2H Ar), 10,65 (s, 1H échangeable, -NH).

**7-iodo-5-[3-(trifluorométhyl)phényl]-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one**  
**XXIIac.**

En remplaçant dans l'exemple **XXIIaa** la (2-amino-4,5-diméthoxyphényl)(phényl) méthanone (**XXIaa**) par la (2-amino-5-iodophényl)[3-(trifluorométhyl)phényl] méthanone (**XXIac**), on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 5%. F : 209°C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) : δ 4,36 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,92 (d, 1H Ar), 7,51-7.59 (m, 2H Ar), 7,76-7.89 (m, 4H Ar), 8,30 (s, 1H échangeable, -NH).

**7,8-diméthoxy-3-isobutyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one**  
**XXIIad.**

En remplaçant dans l'exemple **XXIIaa** le chlorhydrate du glycinate d'éthyle par le chlorhydrate du leucinate d'éthyle on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 30%. F : 198-201°C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : δ 0,85-0,87 (m, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,03-1,05 (m, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,94-2,05 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,3-2,4 (m, 1HCH<sub>2</sub>), 3,62-3,68 (m, 1HCH<sub>2</sub>), 3,74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,96 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6,63 (s, 1H Ar), 6,73 (s, 1H Ar), 7,37-7,58 (m, 5H Ar), 9,04 (s, 1H, NH).

**7-méthoxy-5-[3-(trifluorométhyl)phényl]-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one**  
**XXIIae.**

En remplaçant dans l'exemple **XXIIaa** la (2-amino-4,5-diméthoxyphényl)(phényl) méthanone (**XXIaa**) par la (2-amino-5-méthoxyphényl)[3-(trifluorométhyl)phényl]méthanone (**XXIae**), on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 75%. F : 197-199°C. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO, 300MHz): δ 3,68 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,16 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,74 (s, 1H Ar), 7,23 (s, 1H Ar), 7,68-7,90 (m, 4H Ar), 10,41 (s, 1H échangeable, -NH).

**5-(4-bromophényl)-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one XXIIaf.**

En remplaçant dans l'exemple XXIIaa la (2-amino-4,5-diméthoxyphényl)(phényl) méthanone (XXIaa) par la (2-amino-4,5-diméthoxyphényl)(4-bromophényl) méthanone (XXIaf), on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 43%. Rdt : 73%. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) : δ 3,74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,96 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,30 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,78 (s, 1H Ar), 6,80 (s, 1H Ar), 7,50 (système AB, Δδ = 0,08, J<sub>AB</sub> = 8,3, 4H Ar), 8,75 (s, 1H échangeable, -NH).

10

**7,8-diéthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one XXIIag.**

En remplaçant dans l'exemple XXIIaa, la (2-amino-4,5-diméthoxyphényl)(phényl) méthanone (XXIaa) par la (2-amino-4,5-diéthoxyphényl)(phényl)méthanone (XXIag), on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 60%. F : 233-236°C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz): δ 1,39 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,54 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,94 (q, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4,18 (q, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4,35 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,66 (s, 1H Ar), 6,74 (s, 1H Ar), 7,36-7,63 (m, 5H Ar), 9,51 (s, 1H échangeable, -NH).

**20 10-phényl-2,3,6,8-tétrahydro-7H-[1,4] dioxino [2,3-h][1,4]benzodiazépin-7-one XXIIah.**

En remplaçant dans l'exemple XXIIaa, la (2-amino-4,5-diméthoxyphényl)(phényl) méthanone (XXIaa) par (7-amino-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)(phényl) méthanone (XXIah), on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 15%. F : 263-265°C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz): δ 4,21-4,49 (m, 6H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O- + CH<sub>2</sub>), 6,64 (s, 1H Ar), 6,80 (s, 1H Ar), 7,32-7,58(m, 5H Ar), 8,37 (s, 1H échangeable, -NH).

30

**7,8-diéthoxy-3-méthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one XXIIai.**

En remplaçant dans l'exemple XXIIaa, la (2-amino-4,5-diméthoxyphényl)(phényl) méthanone (XXIaa) par la (2-amino-4,5-diéthoxyphényl)(phényl)méthanone (XXIag), ainsi que le glycinate d'éthyle.HCl par l'analilate de méthyl.HCl, on obtient de la même



manière le produit titre. Rdt : 13%. F : 195-198 °C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz): δ 1,39 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,54 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,77 (d, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,80 (q, 1H, CH), 3,94 (q, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4,18 (q, 2H, OCH<sub>2</sub>), 6,64 (s, 1H Ar), 6,75 (s, 1H Ar), 7,36-7,63 (m, 5H Ar), 9,10 (s, 1H échangeable, -NH).

5

**3-benzyl-7,8-diéthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one XXIIaj.**

En remplaçant dans l'exemple XXIIaa, la (2-amino-4,5-diméthoxyphényl)(phényl) méthanone (XXIaa) par la (2-amino-4,5-diéthoxyphényl)(phényl)méthanone (XXIag), ainsi que le glycinate d'éthyle.HCl par le phénylanalilate de méthyl.HCl, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 19%. F : 110-112 °C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz): δ 1,38 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,55 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,61-3,66 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,82-3,98 (m, 3H, CH + OCH<sub>2</sub>), 4,18 (q, 2H, OCH<sub>2</sub>), 6,64 (s, 1H Ar), 6,75 (s, 1H Ar), 7,25-7,57 (m, 10H Ar), 8,65 (s, 1H échangeable, -NH).

15

**5-(3-bromophényl)-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one XXIIak.**

En remplaçant dans l'exemple XXIIaa la (2-amino-4,5-diméthoxyphényl)(phényl) méthanone (XXIaa) par la (2-amino-4,5-diméthoxyphényl)(3-bromophényl) méthanone (XXIai), on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 72%. F : 256-258 °C. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO, 300MHz) : δ 3,61 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,10 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,69 (s, 1H Ar), 6,83 (s, 1H Ar), 7,37-7,45 (m, 2H Ar), 7,67-7,73 (m, 2H Ar), 10,34 (s, 1H échangeable, -NH).

25

**5-(2-bromophényl)-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one XXIIal.**

En remplaçant dans l'exemple XXIIaa la (2-amino-4,5-diméthoxyphényl)(phényl) méthanone (XXIaa) par la (2-amino-4,5-diméthoxyphényl)(2-bromophényl) méthanone (XXIaj), on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 27%. F : 280-281 °C. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO, 300MHz) : δ 3,49 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,12 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,33 (s, 1H Ar), 6,80 (s, 1H Ar), 7,36-7,42 (m, 1H Ar), 7,49-7,51 (m, 2H Ar), 7,63-7,65 (m, 1H Ar), 10,43 (s, 1H échangeable, -NH).

30

**8-éthoxy-7-méthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one XXIIam.**

En remplaçant dans l'exemple XXIIaa, la (2-amino-4,5-diméthoxyphényl)(phényl)  
5 méthanone (XXIaa) par la (2-amino-4-éthoxy-5-méthoxyphényl)(phényl) méthanone (XXIak), on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 60%. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): δ 1,54 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,73 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,17 (q, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4,33 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,58 (s, 1H Ar), 6,73 (s, 1H Ar), 7,40-7,47 (m, 3H Ar), 7,58-7,61 (m, 3H Ar), 8,47 (s, 1H échangeable, -NH).

10

**8-méthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one XXIIan.**

En remplaçant dans l'exemple XXIIaa la (2-amino-4,5-diméthoxyphényl)(phényl)  
méthanone (XXIaa) par la (2-amino-4-méthoxyphényl)(phényl)méthanone (XXIal), on  
15 obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 48%. F : 174-176°C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz): δ 3,87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,32 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,63-6,72 (m, 2H Ar), 7,20-7,56 (m, 6H Ar), 9,33 (s, 1H échangeable, -NH).

20

**7-méthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one XXIIao.**

En remplaçant dans l'exemple XXIIaa la (2-amino-4,5-diméthoxyphényl)(phényl)  
méthanone (XXIaa) par la (2-amino-5-méthoxyphényl)(phényl)méthanone (XXIam), on  
obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 32%. F : 220-222°C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>,  
200MHz): δ 3,72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,32 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,78 (m, 1H Ar), 7,01 (m, 2H Ar),  
25 7,33-7,48 (m, 3H Ar), 7,56-7,60 (m, 2H Ar), 8,86 (s, 1H échangeable, -NH).

**3-benzyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one XXIIap**

En remplaçant dans l'exemple XXIIaa le chlorhydrate du glycinate d'éthyle par le  
30 chlorhydrate du phénylalaninate d'éthyle on obtient de la même manière le produit titre.  
Rdt : 55%. F : 216-218°C. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO, 200MHz): δ 3,37-3,49 (m, 2H, CH<sub>2</sub>),  
3,58-3,71 (m, 4H, 1CH + OCH<sub>3</sub>), 3,84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6,65 (s, 1H Ar), 6,82 (s, 1H Ar),  
7,22-7,48 (m, 10H Ar), 10,40 (s, 1H, NH).

**7,8-diméthoxy-3-méthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one XXIIaq**

En remplaçant dans l'exemple XXIIaa le chlorhydrate du glycinate d'éthyle par le  
5 chlorhydrate de l'alaninate d'éthyle on obtient de la même manière le produit titre. Rdt :  
50%. F : 247-248°C. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO, 200MHz) : δ 1,52-1,55 (m, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,62-3,65  
(m, 4H, 1CH + OCH<sub>3</sub>), 3,85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6,70 (s, 1H Ar), 6,82 (s, 1H Ar), 7,43-7,56  
(m, 10H Ar), 10,30 (s, 1H, NH). Masse : (M + H)<sup>+</sup> = 311,12.

10 **7,8-diméthoxy-3-(1H-imidazol-4-ylméthyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-  
benzodiazépin-2-one XXIIar.**

En remplaçant dans l'exemple XXIIaa le chlorhydrate du glycinate d'éthyle par le  
dichlorhydrate de l'histidine d'éthyle on obtient de la même manière le produit titre.  
15 Rdt : 5%. F : 195°C, dégradation. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO, 200MHz) : δ 3,30-3,35 (m, 2H,  
CH<sub>2</sub>), 3,62 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,70-3,76 (m, 1H, CH), 3,85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6,70 (s, 1H Ar),  
6,82 (s, 1H Ar), 6,90 (s, 1H Imidazole), 7,47-7,53 (m, 5H Ar), 7,70 (s, 1H Imidazole),  
10,37 (s, 1H, NH), 12,40 (s large, 1H, NH). Masse : (M + H)<sup>+</sup> = 377,15.

20 **7,8-diméthoxy-3-(1H-indol-3-ylméthyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-  
benzodiazépin-2-one XXIIas.**

En remplaçant dans l'exemple XXIIaa le chlorhydrate du glycinate d'éthyle par le  
dichlorhydrate du tryptophanate d'éthyle on obtient de la même manière le produit titre.  
25 Rdt : 10%. F : 180-185°C. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO, 200MHz) : δ 3,44-3,57 (m, 5H, 1CH<sub>2</sub> +  
OCH<sub>3</sub>), 3,83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,35-4,41 (m, 1H, CH), 6,64 (s, 1H Ar), 6,80 (s, 1H Ar),  
6,97-7,07 (m, 2H Ar), 7,21-7,63 (m, 7H Ar), 10,37 (s, 1H, NH), 10,83 (s, 1H, NH  
Indole). Masse : (M + H)<sup>+</sup> = 426,19.

30 **7,8-diméthoxy-3-(2-méthylthioéthyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-  
one XXIIat.**

En remplaçant dans l'exemple XXIIaa le chlorhydrate du glycinate d'éthyle par le chlorhydrate du méthionate d'éthyle on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 15%. F : 126-128°C. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO, 300MHz) : δ 2,04 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>), 2,49-2,51 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>), 2,59-2,72 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,57-3,62 (m, 4H, 1CH + OCH<sub>3</sub>), 3,83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6,68 (s, 1H Ar), 6,81 (s, 1H Ar), 7,42-7,54 (m, 5H Ar), 10,37 (s, 1H, NH).  
Masse : (M + H)<sup>+</sup> = 371,12.

**(S)-3-benzyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one**  
**XXIIau.**

10

En remplaçant dans l'exemple XXIIaa le chlorhydrate du glycinate d'éthyle par le chlorhydrate du L-phénylalaninate d'éthyle on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 50%. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO, 200MHz) : δ 3,28-3,45 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,55-3,68 (m, 4H, 1CH + OCH<sub>3</sub>), 3,80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6,61 (s, 1H Ar), 6,78 (s, 1H Ar), 7,15-7,43 (m, 10H Ar), 10,34 (s, 1H, NH). Masse : (M + H)<sup>+</sup> = 387,14.

15

**(S)-butylcarbamate de (7,8-diméthoxy-5-phényl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)benzyl XXIIav.**

En remplaçant dans l'exemple XXIIaa le chlorhydrate du glycinate d'éthyle par le chlorhydrate du 377 lysine Z on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 20%. F : 95-98°C. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO, 300MHz) : δ 1,26-1,44 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 1,95-1,97 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,95-3,03 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,31-3,35 (m, H, CH), 3,55 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,95 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,62 (s, 1H Ar), 6,77 (s, 1H Ar), 7,20-7,29 (m, 6H, 1NH + 5H Ar), 7,39-7,47 (m, 5H Ar), 10,29 (s, 1H, NH). Masse : (M + H)<sup>+</sup> = 502,25.

25

**(S)-3-(4-aminobutyl)-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one XXIIaw.**

Laisser sous agitation un mélange de 60 mg (0,12 mmole) de (S)-butylcarbamate de (7,8-diméthoxy-5-phényl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)benzyl (XXIIav), 6 mg de Pd/C à 10% en poids dans 10 ml de MeOH sous atmosphère d'H<sub>2</sub> à température et pression ambiante pendant 24h. Filtrer la suspension sur célite, rincer

30

avec 3X10 ml de MeOH. Evaporer à sec et purifier par chromatographie sur silice (AcOEt puis AcOEt 5/ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 4/ EtOH 1). Rdt : 68%. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO, 200MHz) : δ 1,55-1,63 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 1,98-2,09 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,75-2,81 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,60 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,69-3,74 (m, H, CH), 3,84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6,67 (s, 1H Ar), 6,82 (s, 1H Ar),  
 5 7,41-7,53 (m, 5H Ar), 8,26 (s large, 2H, NH<sub>2</sub>), 10,37 (s, 1H, NH). Masse : (M + H)<sup>+</sup> = 368,21.

**(S)-N-[4-(7,8-diméthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)butyl]acétamide XXIIax.**

10

Ajouter à une solution de 20 mg (0,054 mmole) de (S)-3-(4-aminobutyl)-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one (XXIIaw), 11 mg (0,135 mmole) de pyridine dans 2 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 6,5 mg (0,065mmole) d'anhydride acétique goutte à goutte. Laisser sous agitation 24h. Evaporer à sec et purifier par chromatographie sur  
 15 silice (AcOEt puis AcOEt 5/ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 4/ EtOH 1). Rdt : 98%. F : 82-84°C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : δ 1,45-1,66 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 1,97 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>), 2,22-2,27 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,25-3,35 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,53-3,57 (m, H, CH), 3,75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,96 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5,76 (s large, 1H, AcNH), 6,57 (s, 1H Ar), 6,74 (s, 1H Ar), 7,39-7,58 (m, 5H Ar),), 8,07 (s, 1H, NH). Masse : (M + H)<sup>+</sup> = 410,21.

20

**(S)-Bis trifluoroacetate de N-[4-(7,8-diméthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)butyl]guanidinium XXIIay.**

Ajouter à une solution 14 mg (0,04 mmole) de 1H-pyrazole-1-[N, N'-bis(ter-  
 25 butoxycarbonyl)carboxamide] dans 1ml de CH<sub>3</sub>CN anhydre, 20 mg (0,054 mmole) de (S)-3-(4-aminobutyl)-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one (XXIIaw). Laisser sous agitation 12h. Evaporer à sec et purifier par chromatographie sur silice (AcOEt 1/ Hex 4). Ajouter 2 ml de TFA à 0°C et agiter 3h à température ambiante. Evaporer le TFA, reprendre à l'AcOEt, enlever le surnageant, triturer dans l'Et<sub>2</sub>O,  
 30 sécher. Rdt : 30%. Masse : (M + H)<sup>+</sup> = 410,15.

**7,8-diméthoxy-3,5-diphényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one XXIIaz.**

En remplaçant dans l'exemple **XXIIaa** le chlorhydrate du glycinate d'éthyle par le chlorhydrate du phénylglycinate d'éthyle on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 55%. F : 202-204°C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) : δ 3,62-3,78 (m, 4H, CH + OCH<sub>3</sub>), 3,93 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6,61 (s, 1H Ar), 6,66 (s, 1H Ar), 7,24-7,50 (m, 10H Ar), 9,14 (s, 1H, NH).

**3,5-diphényl-8-éthoxy-7-méthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one XXIIba.**

En remplaçant dans l'exemple **XXIIaa** la (2-amino-4,5-diméthoxyphényl)(phényl)méthanone (**XXIaa**), par la (2-amino-4-éthoxy-5-méthoxyphényl)(phényl)méthanone **XXIak** et le chlorhydrate du glycinate d'éthyle par le chlorhydrate du phénylglycinate d'éthyle on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 55%. F : 168-169°C. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO, 200MHz) : δ 1,38-1,42 (m, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,65 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,98-4,18 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,76 (s, 1H, CH), 6,78 (s, 1H Ar), 6,88 (s, 1H Ar), 7,38-7,58 (m, 10H Ar), 10,49 (s, 1H, NH).

**3-benzyl-8-éthoxy-7-méthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one XXIIbb.**

En remplaçant dans l'exemple **XXIIaa** la (2-amino-4,5-diméthoxyphényl)(phényl)méthanone (**XXIaa**), par la (2-amino-4-éthoxy-5-méthoxyphényl)(phényl)méthanone (**XXIak**), et le chlorhydrate du glycinate d'éthyle par le chlorhydrate du phénylalalinate d'éthyle on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 55%. F : 190-193°C. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO, 200MHz) : δ 1,33-1,39 (m, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,36-3,64 (m, 3H, CH + CH<sub>2</sub>Bn), 3,73 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,95-4,10 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,59 (s, 1H Ar), 6,77 (s, 1H Ar), 7,21-7,44 (m, 10H Ar), 10,36 (s, 1H, NH).

**5-phényl-7-éthoxy-8-méthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one XXIIbc.**

En remplaçant dans l'exemple **XXIIaa** la (2-amino-4,5-diméthoxyphényl)(phényl)méthanone (**XXIaa**), par la (2-amino-5-éthoxy-4-méthoxyphényl)(phényl)méthanone (**XXIao**), on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 45%. F : °C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) : δ 1,36-1,44 (m, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,88-

4,00 (m, 5H, OCH<sub>2</sub> + OCH<sub>3</sub>), 4,30-4,42 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,62 (s, 1H Ar), 6,73 (s, 1H Ar), 7,44-7,58 (m, 10H Ar), 8,88 (s, 1H, NH).

### 5 4.3. Synthèse des Produits de formule II

Les composés suivants ont été synthétisés :

- 10 5-(4-bromophényl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one  
IIba  
3-benzyl-8-éthoxy-1-éthyl-7-méthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one, IIbb  
1-benzyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIbc
- 15 1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIbd  
7,8-diméthoxy-5-phényl-1-propyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIbe  
7,8-diéthoxy-1-méthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIbf  
7,8-diéthoxy-1-éthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIbg  
7,8-diméthoxy-1-éthyl-3-(2-nitrobenzyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIbh
- 20 éthyl (7,8-diéthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-1-yl)acétate IIbi  
1-benzyl-7,8-diéthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIbj  
1-éthyl-7,8-dihydroxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIbk  
5-(4-bromophényl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIbl
- 25 5-(3-bromophényl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIbm  
5-{4-[3-(benzyloxy)prop-1-ynyl]phényl}-1-éthyl-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIbn  
tert-butyl 3-[4-(1-éthyl-7,8-diméthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)phényl]prop-2-ynylcarbamate IIbo
- 30 5-(1,1'-biphényl-4-yl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIbp  
3-(4-chlorobenzyl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIbq

- 1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-[4-(phényléthynyl)phényl]-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIbr
- 3-allyl-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIbs
- 1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-3-prop-2-ynyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIbt
- 1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-[4-(2-phényléthyl)phényl]-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIbu
- éthyl (1-éthyl-7,8-diméthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)acétate IIbv
- 10 1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-[3-(phényléthynyl)phényl]-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIbw
- 3-(3,5-dibromobenzyl)-7,8-diméthoxy-1-éthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIbx
- 7,8-diméthoxy-3-(diphénylhydroxyméthyl)-1-éthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIby
- 15 7,8-diméthoxy-1-éthyl-3-(E-3-phénylpropèn-2yl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIbz
- 7,8-diméthoxy-1-éthyl-3-(2-aminobenzyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIca
- 20 (1-éthyl-7,8-diméthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)acétonitrile IIcb
- 3-(2-bromobenzyl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIcc
- 3-(4-bromobenzyl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIcd
- 25 3-(2-cyanobenzyl)-7,8-diméthoxy-1-éthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIce
- N-[2-(7,8-diméthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)benzyl]acétamide IIcf
- 30 3-(2-aminométhylbenzyl)-7,8-diméthoxy-1-éthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIcg
- 3-[(3-bromophényl)(hydroxy)méthyl]-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIch



- [(7,8-diméthoxy-1-éthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)benz-2-yl]carboxamide IICI
- 3-(3-bromobenzyl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IICj
- 5 3-(1,1'-biphényl-4-ylméthyl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IICk
- 3-(1-benzyl-4-hydroxypipéridin-4-yl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IICl
- N-[2-(7,8-diméthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)benzyl]méthylacétamide IICm
- 10 3-(4-chlorobenzyl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IICn
- 3-(2,4-dichlorobenzyl)-7,8-diméthoxy-1-éthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IICo
- 15 3-[(1-éthyl-7,8-diméthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)méthyl]benzonitrile IICp
- 3-benzyl-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IICq
- 1-éthyl-7,8-diméthoxy-3-(2-méthoxybenzyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IICr
- 20 3-[(1-éthyl-7,8-diméthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)méthyl]benzamide IICs
- 3-[3-(aminométhyl)benzyl]-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IICt
- 3-(1,1'-biphényl-3-ylméthyl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IICu
- 25 3-benzyl-7,8-diéthoxy-1-éthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IICv
- 2-(1-éthyl-7,8-diméthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)acétamide IICw
- 7,8-diméthoxy-1-(2-hydroxyéthyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IICx
- 30 3-(2-chlorobenzyl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IICy

- 1-éthyl-7,8-diméthoxy-3-(2-méthylbenzyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one Iicz
- 8-éthoxy-7-méthoxy-1-méthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one Ilda
- 1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-3-[3-(trifluorométhyl)benzyl]-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one Ildb
- 1-éthyl-7,8-diméthoxy-3-(3-méthoxybenzyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one Ildc
- 1-éthyl-7,8-diméthoxy-3-(4-méthylbenzyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one Iidd
- 3-[1,2-bis(4-bromophényl)éthyl]-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one Iide
- 3-[(8-éthoxy-7-méthoxy-1-méthyl-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)méthyl]benzonitrile Iidf
- 2-[(8-éthoxy-7-méthoxy-1-méthyl-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)méthyl]benzonitrile Ildg
- 3-[(8-éthoxy-7-méthoxy-1-méthyl-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)méthyl]benzamide Ildh
- 3-(2,5-dichlorobenzyl)-7,8-diméthoxy-1-éthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one Ildi
- (S)-3-benzyl-7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one Ildj.
- 3,5-diphényl-8-éthoxy-1-éthyl-7-méthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one Ildk.
- 7-méthoxy-1-méthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one Ildl
- 8-méthoxy-1-méthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one Ildm

**5-(4-bromophényl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one Iiba.**

- Ajouter sous atmosphère inerte à une solution de 100 mg (0,267 mmoles) de 5-(4-bromophényl)-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one (XXIIaf), dans 2 mL de DMF anhydre, 48 mg (0,35 mmoles) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Après 30 min à température ambiante, ajouter au goutte à goutte 25 µL (0.4

mmoles) de MeI. Laisser 12 heures à température ambiante. Ajouter 30 mL d'eau. Extraire par 3 fois 30 ml d'EtO<sub>2</sub>. Sécher les fractions organiques sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Purifier par chromatographie (AcOEt 1/Hexane 1). Recrystalliser dans EtO<sub>2</sub>. On obtient 78 mg de produit titre sous forme d'une poudre blanche. Rdt : 73%. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) :  
5 δ 3,40 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3,75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,99 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,29 (système AB, Δδ = 1,014, J<sub>AB</sub> = 10,7, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,65 (s, 1H Ar), 6,78 (s, 1H Ar), 7,54 (s, 4H Ar).

**3-benzyl-8-éthoxy-1-éthyl-7-méthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIbb**

10

En remplaçant dans l'exemple IIba la 5-(4-bromophényl)-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one (XXIIaf), par la 3-benzyl-8-éthoxy-7-méthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one (XXIIbb), et l'iodure de méthyl par l'iodure d'éthyl on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 65%. F : 228-230°C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : δ 1,03-1,08 (m, 3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,50-1,54 (m, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,59-3,65 (m, 3H, 1HNCH<sub>2</sub> + CH<sub>2</sub>Bn), 3,70 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,77-3,83 (m, 1H, 1CH), 4,12-4,18 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4,30-4,41 (m, 1H, 1HNCH<sub>2</sub>), 6,62 (s, 1H Ar), 6,79 (s, 1H Ar), 7,22-7,59 (m, 10H Ar).

20 **1-benzyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIbc.**

En remplaçant dans l'exemple IIba la 5-(4-bromophényl)-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one (XXIIaf), par la 7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one (XXIIaa), et le MeI par le bromure de benzyle, on obtient de la  
25 même manière le produit titre. Rdt : 64 %. F : 148-149°C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) : δ 3,67 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,38 (système AB, Δδ = 0,96, J<sub>AB</sub> = 10,0 2H, CH<sub>2</sub>), 5,15 (système AB, Δδ = 0,70, J<sub>AB</sub> = 15,4, 2H, -NCH<sub>2</sub>), 6,56 (s, 1H Ar), 6,81 (s, 1H Ar), 7,07-7,46 (m, 10H Ar).

30 **1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIbd.**

En remplaçant dans l'exemple IIba la 5-(4-bromophényl)-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one (XXIIaf), par la 7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-

1,4-benzodiazépin-2-one (**XXIIaa**), et le MeI par le iodure d'éthyle, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 62 %. F : 86-88°C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) : δ 1,15 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,01 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,03 (système AB, Δδ = 0,61, J<sub>AB</sub> = 13,9, 2H, -NCH<sub>2</sub>), 4,30 (système AB, Δδ = 1,00, J<sub>AB</sub> = 9,98, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,71 (s, 1H Ar), 6,88 (s, 1H Ar), 7,40-7,69 (m, 5H Ar).

**7,8-diméthoxy-5-phényl-1-propyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIbe.**

En remplaçant dans l'exemple **IIba** la 5-(4-bromophényl)-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one (**XXIIaf**), par la 7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one (**XXIIaa**), et le MeI par le bromure de (n)-propyle, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 33 %. F : 136-138°C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) : δ 0,75 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,48 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,97 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,94 (système AB, Δδ = 0,87 J<sub>AB</sub> = 13,4, 2H, -NCH<sub>2</sub>), 4,28 (système AB, Δδ = 0,97, J<sub>AB</sub> = 10,26, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,68 (s, 1H Ar), 6,84 (s, 1H Ar), 7,40-7,66 (m, 5H Ar).

**7,8-diéthoxy-1-méthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIbf.**

En remplaçant dans l'exemple **IIba** la 5-(4-bromophényl)-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one (**XXIIaf**), par la 7,8-diéthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one (**XXIIag**), on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 28 %. F : 116-118°C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) : δ 1,40 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,56 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,42 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3,97 (q, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4,21 (q, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4,33 (système AB, Δδ = 0,98 J<sub>AB</sub> = 10,5, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,74 (s, 1H Ar), 6,81 (s, 1H Ar), 7,42-7,70 (m, 5H Ar).

**7,8-diéthoxy-1-éthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIbg.**

En remplaçant dans l'exemple **IIba** la 5-(4-bromophényl)-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one (**XXIIaf**), par la 7,8-diéthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one (**XXIIag**), et le MeI par le iodure d'éthyle, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 59 %. F : 99-102°C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : δ 1,11 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,36 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,53 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,93 (q, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3,97

(système AB,  $\Delta\delta = 0,67$ ,  $J_{AB} = 14,0$ , 2H,  $-\text{NCH}_2$ ), 4,17 (q, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4,28 (système AB,  $\Delta\delta = 0,96$ ,  $J_{AB} = 10,0$ , 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6,68 (s, 1H Ar), 6,84 (s, 1H Ar), 7,38-7,64 (m, 5H Ar).

5 **7,8-diméthoxy-1-éthyl-3-(2-nitrobenzyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIbh.**

Ajouter goutte à goutte à  $-78^\circ\text{C}$  et sous atmosphère inerte, à une solution 920  $\mu\text{l}$  (1,84 mmole) de LDA 2M / THF dans 5 ml de THF anhydre, une solution de 300 mg (0,92 mmole) de 1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one (IIbd), dans 2 ml de THF. Laisser revenir à température ambiante pendant 30 min. Ajouter goutte à goutte à  $-30^\circ\text{C}$  une solution de 220 mg (1,01 mmole) de bromure de 2-nitrobenzyl dans 2 ml de THF. Laisser sous agitation 12h à température ambiante. Ajouter 1 ml d' $\text{H}_2\text{O}$ . Evaporer le THF. Purifier par chromatographie sur silice (AcOEt 1 / Hex 4, 1 / 1, puis AcOEt). Recristalliser dans EtOH / cHex.. Rdt : 35%. F :  $158-160^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H}$ -RMN (DMSO, 300MHz) :  $\delta$  0,87-0,91 (m, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,61-3,99 (m, 10H,  $\text{NCH} + \text{CHCH}_2 + 2\text{OCH}_3$ ), 4,35-4,40 (m, 1H,  $\text{NCH}$ ), 6,60 (s, 1H Ar), 6,82 (s, 1H Ar), 7,37-7,90 (m, 9H Ar). Masse :  $(\text{M} + \text{H})^+ = 460,88$ .

20 **éthyl (7,8-diéthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-1-yl)acétate IIbi.**

En remplaçant dans l'exemple IIba la 5-(4-bromophényl)-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one (XXIIaf), par la 7,8-diéthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one (XXIIag), et le MeI par le bromoacétate d'éthyle, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 55 %. F :  $160-162^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz) :  $\delta$  1,21 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,36 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,50 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,88-4,26 (m, 7H, 3 fois  $\text{OCH}_2 + 1\text{H CH}_2$ ) 4,49 (système AB,  $\Delta\delta = 0,17$ ,  $J_{AB} = 17,4$ , 2H,  $-\text{NCH}_2$ ), 4,80 (m, 1H  $\text{CH}_2$ ), 6,71 (s, 1H Ar), 6,81 (s, 1H Ar), 7,27-7,69 (m, 5H Ar).

30

**1-benzyl-7,8-diéthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIbj.**

En remplaçant dans l'exemple **IIba** la 5-(4-bromophényl)-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one (**XXIIaf**), par la 7,8-diéthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one (**XXIIag**), et le MeI par le bromure de benzyle, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 32 %. F : 158-160°C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) :  
5 δ 1,33 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,40 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,84-3,95 (m, 3H, OCH<sub>2</sub> + 1H CH<sub>2</sub>) 4,04 (q, 2H OCH<sub>2</sub>), 4,87 (m, 1H CH<sub>2</sub>), 5,15 (système AB, Δδ = 0,74, J<sub>AB</sub> = 15,4, 2H, -NCH<sub>2</sub>), 6,58 (s, 1H Ar), 6,81 (s, 1H Ar), 7,07-7,46 (m, 10H Ar).

**1-éthyl-7,8-dihydroxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIbk.**

10

Ajouter gouttes à gouttes, à 0°C et sous atmosphère inerte, 0,68 mL d'une solution à 1M/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de BBr<sub>3</sub> (0,68 mmols), sur 200 mg (0,62 mmols) de 7,8-diéthoxy-1-éthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one (**IIbg**) dans 5 mL de dichlorométhane. Agiter 12 heures à température ambiante. Quencher à 0°C avec du méthanol. Evaporer à  
15 sec. Triturer à nouveau, évaporer. Purifier par chromatographie (AcOEt). Recristalliser dans EtO<sub>2</sub>/pentane. On obtient 30 mg de produit titre sous forme d'une poudre jaune. Rdt : 16 %. F : 230-231°C. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO, 200MHz) : δ 0,96 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,80 (système AB, Δδ = 0,54, J<sub>AB</sub> = 13,7, 2H, -NCH<sub>2</sub>), 4,05 (système AB, Δδ = 0,72, J<sub>AB</sub> = 10,0, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,52 (s, 1H Ar), 6,91 (s, 1H Ar), 7,42-7,55 (m, 5H Ar), 9-10,5 (bosse,  
20 2H, 2 fois -OH).

**5-(4-bromophényl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIbl.**

25 En remplaçant dans l'exemple **IIba** le MeI par le iodoéthane, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 76 %. F : 93-95°C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) : δ 1,10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,97 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,98 (système AB, Δδ = 0,54, J<sub>AB</sub> = 14,2, 2H, -NCH<sub>2</sub>), 4,25 (système AB, Δδ = 0,98, J<sub>AB</sub> = 10,3, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,63 (s, 1H Ar), 6,84 (s, 1H Ar), 7,53 (s, 4H Ar).

30

**5-(3-bromophényl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIbm.**

En remplaçant dans l'exemple **IIba** la 5-(4-bromophényl)-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one (**XXIIaf**), par la 5-(3-bromophényl)-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one (**XXIIak**), et le MeI par le iodure d'éthyle, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 17 %. F : 122-126°C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : δ 1,14 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,79-3,85 (m, 4H, 1H CH<sub>2</sub> + OCH<sub>3</sub>), 3,99 (système AB, Δδ = 0,62, J<sub>AB</sub> = 13,9, 2H, -NCH<sub>2</sub>), 4,04 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,78 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 6,65 (s, 1H Ar), 6,86 (s, 1H Ar), 7,26-7,31 (m, 2H Ar), 7,52-7,62 (m, 2H Ar), 7,86 (s, 1H Ar).

10 **5-{4-[3-(benzyloxy)prop-1-ynyl]phényl}-1-éthyl-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIbn.**

Agiter 12 heures, sous atmosphère inerte à 50°C, un mélange de 100 mg (0.27 mmols) de 5-(4-bromophényl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one (**IIbl**), 194mg de [(prop-2-ynyloxy)méthyl]benzène (1,3 mmols), 9,0 mg de CuI, 5,2 mg de PdCl<sub>2</sub>, 18,0 mg de PPh<sub>3</sub>, 0,5 mL de TEA, 2 mL de CH<sub>3</sub>CN. Evaporer à sec et purifier par chromatographie sur silice (AcOEt 1/Hex 1). Recrystalliser dans EtO<sub>2</sub>/pentane. Rdt : 37%. F : 64-66°C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : δ 1,12 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,72-3,83 (m, 4H, 1H CH<sub>2</sub> + OCH<sub>3</sub>), 4,00 (système AB, Δδ = 0,63, J<sub>AB</sub> = 13,5, 2H, -NCH<sub>2</sub>), 4,03 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,43 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4,69 (m, 2H, ≡C-CH<sub>2</sub>), 4,77 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>), 6,65 (s, 1H Ar), 6,86 (s, 1H Ar), 7,27-7,63 (m, 9H Ar).

25 **tert-butyl 3-[4-(1-éthyl-7,8-diméthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)phényl]prop-2-ynylcarbamate IIbo.**

En remplaçant dans l'exemple **IIbn**, le [(prop-2-ynyloxy)méthyl]benzène par le tert-butyl-prop-2-ynylcarbamate, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 47%. F : 95-97°C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : δ 1,10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,47 (m, 9H, CH<sub>3</sub>), 3,72-3,78 (m, 4H, 1H CH<sub>2</sub> + OCH<sub>3</sub>), 3,96 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,97 (système AB, Δδ = 0,64, J<sub>AB</sub> = 13,5, 2H, -NCH<sub>2</sub>), 4,16 (m, 2H, ≡C-CH<sub>2</sub>), 4,81 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>), 4,88 (s, 1H, -NH), 6,62 (s, 1H Ar), 6,84 (s, 1H Ar), 7,42-7,59 (m, 4H Ar).

**5-(1,1'-biphényl-4-yl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIbp.**

Chaulfer à 90 °C pendant 12 h et sous atmosphère inerte un mélange de 100 mg (0,27  
5 mmoles) de 5-(4-bromophényl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-  
benzodiazépin-2-one (IIbl), 35 mg (0,30 mmole) d'acide benzène boronique, 215 µL  
d'une solution de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2M, 25 mg (0,020 mmole) de *tétrakis*(triphénylphosphine) Pd  
(0) et 250 µL d'EtOH dans 5 mL de toluène dégazé. Laisser revenir à température  
ambiante. Evaporer à sec. Purifier par chromatographie (AcOEt). Recristalliser dans  
10 Et<sub>2</sub>O. On obtient 62 mg de produit titre sous forme de cristaux incolores. Rdt : 52%. F :  
149-150°C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) : δ 1,13 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,95  
(système AB, Δδ = 0,57, J<sub>AB</sub> = 13,7, 2H, -NCH<sub>2</sub>), 3,98 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,29 (système  
AB, Δδ = 0,99 J<sub>AB</sub> = 10,0, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,75 (s, 1H Ar), 6,86 (s, 1H Ar), 7,37-7,75 (m, 9H  
Ar).

15

**3-(4-chlorobenzyl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-  
benzodiazépin-2-one IIbq.**

En remplaçant dans l'exemple IIbh le bromure de 2-nitrobenzyl par le bromure de 4-  
20 chlorobenzyl, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 22%. F : 78-81°C.  
<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : δ 1,07 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,54 (s, 1H, CH), 3,56 (s, 2H, CH<sub>2</sub>),  
3,72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,95 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,99 (système AB, Δδ = 0,75, J<sub>AB</sub> = 13,7, 2H, -  
NCH<sub>2</sub>), 6,64 (s, 1H Ar), 6,81 (s, 1H Ar), 7,23-7,32 (m, 4H Ar), 7,39-7,45 (m, 3H Ar),  
7,55-7,58 (m, 2H Ar).

25

**1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-[4-(phényléthynyl)phényl]-1,3-dihydro-2H-1,4-  
benzodiazépin-2-one IIbr.**

En remplaçant dans l'exemple IIbn le [(prop-2-ynyloxy)méthyl]benzène par le  
30 phénylacétylène, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 80%. F : 166-  
168°C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) : δ 1,16 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,01 (s,  
3H, OCH<sub>3</sub>), 4,02 (système AB, Δδ = 0,65, J<sub>AB</sub> = 13,9, 2H, -NCH<sub>2</sub>), 4,32 (système AB,



$\Delta\delta = 0,98$ ,  $J_{AB} = 10,5$ , 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6,70 (s, 1H Ar), 6,88 (s, 1H Ar), 7,37-7,70 (m, 9H Ar).

**3-allyl-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one**

5 **Iibs.**

En remplaçant dans l'exemple **Iibh** le bromure de 2-nitrobenzyl par le bromure d'allyle, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 46%. F : 176-179°C.  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz) :  $\delta$  1,11 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,02-3,09 (m, 2H  $=\text{CH}_2$ ), 3,60-3,73 (m, 2H, CH + 1H  $-\text{NCH}_2$ ), 3,79 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4,01 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4,32-4,50 (m, 1H,  $-\text{NCH}_2$ ), 5,08-5,25 (m, 2H,  $=\text{C}-\text{CH}_2$ ), 5,94-6,14 (m, 1H,  $=\text{CH}$ ), 6,73 (s, 1H Ar), 6,87 (s, 1H Ar), 7,42-7,49 (m, 3H Ar), 7,64-7,69 (m, 2H Ar).

15 **1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-3-prop-2-ynyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one Iibt.**

En remplaçant dans l'exemple **Iibh** le bromure de 2-nitrobenzyl par le bromure de propargyle, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 22%. F : 161-163°C.  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz) :  $\delta$  1,07 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,11-3,18 (m, 2H,  $-\text{CH}_2\text{C}\equiv$ ), 3,59-3,86 (m, 6H,  $\text{OCH}_3 + \equiv\text{CH} + 1\text{H NCH}_2 + \text{CH}$ ), 3,97 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4,35-4,42 (m, 1H,  $\text{NCH}_2$ ), 6,71 (s, 1H Ar), 6,85 (s, 1H Ar), 7,39-7,42 (m, 3H Ar), 7,62-7,66 (m, 2H Ar).

25 **1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-[4-(2-phényléthyl)phényl]-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one Iibu.**

Laisser sous pression d'hydrogène ( $P_{\text{atm}}$ ) pendant 48h, 80 mg de 5-(1,1'-biphényl-4-yl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one (**Iibp**), 16 mg de palladium à 10% sur charbon (20% en poids de produit à réduire), dans 30 mL de méthanol et 1 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Filtrer sur cellite, rincer plusieurs fois au méthanol. Evaporer à sec. Purifier par chromatographie sur silice ( $\text{AcOEt}$  1/ Hexane 1). Recristalliser à l'éther. On obtient 28 mg de produit titre sous forme d'une poudre blanche. Rdt : 35%. F : 148-150°C  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz) :  $\delta$  1,27 (t, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 3,00 (s, 4H, 2 fois  $-\text{CH}_2$ ), 3,37-3,40 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,45-3,65 (m, 4H,  $-\text{OCH}_3 +$

1H NCH<sub>2</sub>), 3,92 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,21-4,48 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>), 6,22 (d, 1H Ar), 6,77 (d, 1H Ar), 7,19-7,39 (m, 9H Ar).

5 éthyl (1-éthyl-7,8-diméthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzo diazépín -3-yl)acétate IIbv.

En remplaçant dans l'exemple IIbh le bromure de 2-nitrobenzyl par le bromure d'acétate d'éthyle, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 11%. F : 116-118°C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) : δ 1,10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,13-3,25 (m, 1H, -OCH<sub>2</sub>), 3,43-3,56 (m, 1H, -OCH<sub>2</sub>), 3,63-3,78 (m, 4H, OCH<sub>3</sub> + 1H NCH<sub>2</sub>), 4,00 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,16-4,44 (m, 4H, CH + CH<sub>2</sub> + 1H NCH<sub>2</sub>), 6,71 (s, 1H Ar), 6,90 (s, 1H Ar), 7,30-7,65 (m, 5H Ar).

15 1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-[3-(phényléthynyl)phényl]-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépín-2-one IIbw.

En remplaçant dans l'exemple IIbn le 5-(4-bromophényl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépín-2-one (IIbl), par le 5-(3-bromophényl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépín-2-one (IIbm), ainsi que le [(prop-2-ynyloxy)méthyl]benzène par le phénylacétylène, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 33%. F : 100-102°C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) : δ 1,13 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,51-3,82 (m, 5H, 1H NCH<sub>2</sub> + 1H CH<sub>2</sub> + OCH<sub>3</sub>), 3,97 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,24-4,34 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>), 4,74-4,80 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 6,66 (s, 1H Ar), 6,84 (s, 1H Ar), 7,26-7,83 (m, 9H Ar).

25 3-(3,5-dibromobenzyl)-7,8-diméthoxy-1-éthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépín-2-one IIbx

En remplaçant dans l'exemple IIbh le bromure 2-nitrobenzyl par le bromure 3,5-dibromobenzyl on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 30%. F : 178-179°C. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO, 300MHz) : δ 0,85-0,89 (m, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,28-3,36 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>), 3,59 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,69-3,75 (m, 2H, NCH + CHCH<sub>2</sub>), 4,20-4,27 (m, 1H,

NCH), 6,60 (s, 1H Ar), 7,13 (s, 1H Ar), 7,43-7,72 (m, 8H Ar). Masse :  $(M + H)^+ = 573,05$ .

5 **7,8-diméthoxy-3-(diphénylhydroxyméthyl)-1-éthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIby.**

En remplaçant dans l'exemple IIbh le bromure 2-nitrobenzyl par la benzophénone on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 36%. F : 228-230°C.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) :  $\delta$  0,98-1,03 (m, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,74 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4,00 (système AB,  $\Delta\delta = 0,71$ ,  $J_{AB} = 13,7$ , 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 4,03 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4,57 (s, 1H,  $\text{CHCOH}$ ), 6,41 (s, 1H,  $\text{CHCOH}$ ), 6,66 (s, 1H Ar), 6,94 (s, 1H Ar), 7,27-7,51 (m, 15H Ar). Masse :  $(M + H)^+ = 507,3$ .

15 **7,8-diméthoxy-1-éthyl-3-(E-3-phénylpropèn-2yl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIbz.**

En remplaçant dans l'exemple IIbh le bromure 2-nitrobenzyl par le 3-bromo-1-phénylprop-1-ène on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 37%. F : 162-164°C.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO}$ , 300MHz) :  $\delta$  0,86-0,91 (m, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2,92-3,01 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH=}$ ), 3,62 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,88 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,98 (système AB,  $\Delta\delta = 0,55$ ,  $J_{AB} = 13,6$ , 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 6,32-6,40 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH=}$ ), 6,50-6,56 (m, 1H,  $\text{PhCH=}$ ), 6,66 (s, 1H Ar), 7,15 (s, 1H Ar), 7,16-7,60 (m, 10H Ar). Masse :  $(M + H)^+ = 441,24$ .

25 **7,8-diméthoxy-1-éthyl-3-(2-aminobenzyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIca.**

Laisser sous agitation un mélange de 80 mg (0,17 mmole) de 7,8-diméthoxy-1-éthyl-3-(2-nitrobenzyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIbh, 10 mg de Pd/C à 10% en poids dans 15 ml de MeOH sous 65 psi d' $\text{H}_2$  à température ambiante pendant 30 2h. Filtrer la suspension sur célite, rincer avec 3X10 ml de MeOH. Evaporer à sec et purifier par chromatographie sur silice ( $\text{AcOEt}$  1 / Hex 4, 1 / 2). Recristalliser dans l' $\text{EtOH}$ . Rdt : 70%. F : dégradation à 280°C  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO}$ , 300MHz) :  $\delta$  0,86-0,90 (m, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,21-3,31 (m, 2H,  $\text{CHCH}_2$ ), 3,59 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,69-3,76 (m, 2H,  $\text{NCH}$

+ CHCH<sub>2</sub>), 3,88 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,22-4,30 (m, 1H, NCH), 6,46-6,51 (m, 1H Ar), 6,59-6,61 (m, 2H Ar), 6,85-6,88 (m, 1H Ar), 7,01-7,03 (m, 1H Ar), 7,41-7,53 (m, 5H Ar).  
Masse : (M + H)<sup>+</sup> = 430,22.

5 (1-éthyl-7,8-diméthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)acétonitrile **IIcb**.

En remplaçant l'exemple **IIbh** le bromure de 2-nitrobenzyl par le chlorure d'acétonitrile, on obtient de la même manière le produit titre mais avec une cinétique très lente. Rdt :  
10 3%. F : 97-100°C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) : δ 1,13 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,12-3,46 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CN), 3,80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,02 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,05 (système AB, Δδ = 0,68, J<sub>AB</sub> = 13,9, 2H, -NCH<sub>2</sub>), 6,75 (s, 1H Ar), 6,88 (s, 1H Ar), 7,45-7,50 (m, 3H Ar), 7,68-7,72 (m, 3H Ar).

15 **IIbh**

3-(2-bromobenzyl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one **IIcc**.

En remplaçant dans l'exemple **IIbh** le bromure de 2-nitrobenzyl par le bromure de 2-bromobenzyle, on obtient de la même manière le produit. Rdt : 27%. F : 102-104 °C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : δ 1,06 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,52-3,82 (m, 6H, OCH<sub>3</sub> + 1H NCH<sub>2</sub> + CH + 1H -CH<sub>2</sub>Ph), 3,92-4,05 (m, 4H, + 1H -CH<sub>2</sub>Ph + OCH<sub>3</sub>), 4,35-4,47 (m, 1H NCH<sub>2</sub>), 6,63 (s, 1H Ar), 6,83 (s, 1H Ar), 7,05-7,11 (m, 1H Ar), 7,30-7,50 (m, 8H Ar).

25 3-(4-bromobenzyl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one **IIcd**.

En remplaçant dans l'exemple **IIbh** le bromure de 2-nitrobenzyl par le bromure de 4-bromobenzyle, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 61%. F : 97-99°C.  
30 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) : δ 1,05 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,50-3,54 (m, 2H, CH + 1H -CH<sub>2</sub>Ph), 3,56-3,77 (m, 5H, OCH<sub>3</sub> + 1H NCH<sub>2</sub> + 1H -CH<sub>2</sub>Ph), 3,93 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,28-4,45 (m, 1H NCH<sub>2</sub>), 6,62 (s, 1H Ar), 6,80 (s, 1H Ar), 7,12-7,25 (m, 2H Ar), 7,35-7,37 (m, 5H Ar), 7,53-7,58 (m, 2H Ar).

**3-(2-cyanobenzyl)-7,8-diméthoxy-1-éthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIce.**

- 5 En remplaçant dans l'exemple IIbh le bromure 2-nitrobenzyl par le bromure 2-cyanobenzyl on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 45%. F : 154-156°C.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) :  $\delta$  1,05-1,10 (m, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,59-3,97 (m, 10H,  $\text{CHCH}_2 + 2\text{OCH}_3 + 1\text{HNCH}_2$ ), 4,34-4,41 (m, 1H,  $1\text{HNCH}_2$ ), 6,61 (s, 1H Ar), 6,83 (s, 1H Ar), 7,29-7,77 (m, 9H Ar). Masse :  $(\text{M} + \text{H})^+ = 440,23$ .

10

**N-[2-(7,8-diméthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)benzyl]acétamide IIcf**

- Ajouter à une solution de 40 mg (0,09 mmole) de 7,8-diméthoxy-1-éthyl-3-(2-aminobenzyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIca, 18,4 mg (0,23 mmole) de pyridine dans 4 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 11,5 mg (0,11mmole) d'anhydride acétique goutte à goutte. Laisser sous agitation 24h. Evaporer à sec et purifier par chromatographie sur silice (AcOEt puis AcOEt 5/  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  4/ EtOH 1). Rdt : 70%. F : 144-145°C.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) :  $\delta$  0,89-0,96 (m, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2,01 (s, 1H, COCH<sub>3</sub>), 3,36-3,45 (m, 2H,  $\text{CHCH}_2$ ), 3,61 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,73-3,84 (m, 2H,  $\text{CHCH}_2 + 1\text{HNCH}_2$ ), 3,91 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6,60 (s, 1H Ar), 7,07-7,61 (m, 10H Ar). Masse :  $(\text{M} + \text{H})^+ = 472,23$ .

20

- 25 **3-(2-aminométhylbenzyl)-7,8-diméthoxy-1-éthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIcg.**

- Laisser sous agitation un mélange de 100 mg (0,23 mmole) de 3-(2-cyanobenzyl)-7,8-diméthoxy-1-éthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIce, 10 mg de Ni de Raney dans 5 ml de MeOH sous atmosphère d' $\text{H}_2$  à température et pression ambiante pendant 12h. Filtrer la suspension sur célite, rincer avec 3X10 ml de MeOH. Evaporer à sec et purifier par chromatographie sur silice (AcOEt 5 /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  4 / EtOH 1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  4 / MeOH 1). Recristalliser dans l'EtOH.. Rdt : 70%. F : 280°C dégradation.  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) :  $\delta$  0,98-1,02 (m, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,33-3,37 (m, 1H,  $1\text{H CHCH}_2$ ), 3,54-3,59

30

(m, 5H, OCH<sub>3</sub> + 1H NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> + 1H CHCH<sub>2</sub>), 3,79-3,84 m, 1H, CHCH<sub>2</sub>), 3,89 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,25-4,32 (m, 3H, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> + 1H NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6,40 (s, 1H Ar), 6,78 (s, 1H Ar), 7,02-7,63 (m, 10H Ar). Masse : (M + H)<sup>+</sup> = 444,22

5 **3-[(3-bromophényl)(hydroxy)méthyl]-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIch.**

En remplaçant dans l'exemple IIbh le bromure de 2-nitrobenzyl par le bromure de 3-bromobenzaldehyde, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 41%. F : 85-86  
 10 °C. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO, 200MHz) : δ 0,90 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,34-3,65 (d, 1H, CH), 3,60 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,93 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,03 (système AB, Δδ = 0,58, J<sub>AB</sub> = 14,4, 2H, -NCH<sub>2</sub>), 5,54 (dd, 1H, -CH-Ph), 5,73 (d, 1H, -OH), 6,57 (s, 1H Ar), 7,22 (s, 1H Ar), 7,28-7,49 (m, 8H Ar), 7,66 (s, 1H Ar).

15 **[(7,8-diméthoxy-1-éthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)benz-2-yl]carboxamide IIci**

Ajouter à une solution de 100 mg (0,23 mmole) 3-(2-cyanobenzyl)-7,8-diméthoxy-1-éthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIce dans 2 ml d'EtOH, 80 µl  
 20 d'H<sub>2</sub>O<sub>2aq</sub> à 10% en poids et goutte à goutte 90 µl de NaOH<sub>aq</sub> 0,5 M. Ajouter 50 ml d'H<sub>2</sub>O et extraire avec 3 X 50 ml d'AcOEt ; sécher sur MgSO<sub>4</sub>, évaporer l'AcOEt et purifier par chromatographie sur silice (AcOEt 1 / Hex 1 puis AcOEt). Recristalliser dans l'AcOEt. Rdt : 65%. F : 193-195°C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : δ 1,10-1,15 (m, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,25-3,31 (m, 1H, 1H CHCH<sub>2</sub>), 3,66-3,73 (m, 4H, OCH<sub>3</sub> + 1H NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,95-  
 25 4,00 (s, 4H, OCH<sub>3</sub> + 1H CHCH<sub>2</sub>), 4,19-4,28 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>), 4,38-4,45 (m, 1H, 1H NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,74 (s large, 2H, CONH<sub>2</sub>), 6,54 (s, 1H Ar), 6,88 (s, 1H Ar), 7,09-7,85 (m, 10H Ar). Masse : (M+H)<sup>+</sup> = 458,23.

30 **3-(3-bromobenzyl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIcj.**

En remplaçant dans l'exemple IIbh le bromure de 2-nitrobenzyl par le bromure de 3-bromobenzyle, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 56%. F : 140-142°C.

$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz) :  $\delta$  1,07 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,52-3,77 (m, 7H,  $\text{CH}$  +  $-\text{CH}_2\text{Ph}$  +  $\text{OCH}_3$  + 1H  $\text{NCH}_2$ ), 3,96 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4,32-4,43 (m, 1H  $\text{NCH}_2$ ), 6,63 (s, 1H Ar), 6,82 (s, 1H Ar), 7,15-7,19 (m, 1H Ar), 7,26-7,45 (m, 5H Ar), 7,55-7,60 (m, 3H Ar).

- 5     **3-(1,1'-biphényl-4-ylméthyl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIck.**

En remplaçant dans l'exemple **IIbp** 5-(4-bromophényl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one (**IIbl**) par le 3-(4-bromobenzyl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one (**IIcd**), on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 48%  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) :  $\delta$  1,08 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,61-3,87 (m, 7H,  $\text{OCH}_3$  +  $\text{CH}$  + 1H  $\text{NCH}_2$  +  $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4,01 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4,38-4,45 (m, 1H  $\text{NCH}_2$ ), 6,66 (s, 1H Ar), 6,83 (s, 1H Ar), 7,33-7,63 (m, 14H Ar).

- 15     **3-(1-benzyl-4-hydroxypipéridin-4-yl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIcl.**

En remplaçant dans l'exemple **IIbh** le bromure de 2-nitrobenzyl par la 1-benzyl-pipéridin-4-one, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 61%. F : 197-199°C.  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) :  $\delta$  1,07 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,65-1,92 (m, 4H, 2 fois  $\text{CH}_2$ ), 2,28-2,32 (m, 1H,  $\text{CH}$ ), 2,54-2,68 (m, 4H, 2 fois  $\text{CH}_2$ ), 3,35 (s, 1H  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ), 3,57-3,72 (m, 2H, 1H  $\text{CH}_2\text{-Ph}$  + 1H  $-\text{NCH}_2$ ), 3,77 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,99 (s, 3H, +  $\text{OCH}_3$ ), 4,31-4,38 (m, 1H  $-\text{NCH}_2$ ), 4,53 (s, 1H,  $-\text{OH}$ ), 6,72 (s, 1H Ar), 7,86 (s, 1H Ar), 7,30-7,46 (m, 8H Ar), 7,66-7,68 (s, 1H Ar).

- 25     **N-[2-(7,8-diméthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)benzyl]méthylacétamide IIcm**

En remplaçant dans l'exemple **IIcf** le 7,8-diméthoxy-1-éthyl-3-(2-aminobenzyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one (**IIca**) par le 7,8-diméthoxy-1-éthyl-3-(2-aminométhylbenzyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one (**IIcg**) on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 55%. F : 122-124°C.  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz) :  $\delta$  1,07-1,14 (m, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,49 (s, 1H,  $\text{COCH}_3$ ), 3,41-3,80 (m, 6H,  $\text{CHCH}_2$

+ 1HNCH<sub>2</sub> + OCH<sub>3</sub>), 3,89-3,98 (m, 4H, CHCH<sub>2</sub> + OCH<sub>3</sub>), 4,34-4,45 (m, 1HNCH<sub>2</sub>), 6,60 (s, 1H Ar), 4,55-4,57 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NHAc), 6,52 (s, , 6,85 (s, 1H Ar), 7,18-8,45 (m, 9H Ar), 8,45 (m, 1H, NHAc).

5 **3-(4-chlorobenzyl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IICn.**

En remplaçant dans l'exemple IIBh le bromure de 2-nitrobenzyl par le bromure de 4-chlorobenzyle, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 52%. F : 109-111°C.

10 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) : δ 1,07 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,54 (d, 1H -CH<sub>2</sub>Ph), 3,72-3,77 (m, 5H, 1H -CH<sub>2</sub>Ph + CH + OCH<sub>3</sub>), 3,95 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,00 (système AB, Δδ = 0,73, J<sub>AB</sub> = 13,4, 2H, -NCH<sub>2</sub>), 6,63 (s, 1H Ar), 6,81 (s, 1H Ar), 7,26-7,42 (m, 7H Ar), 7,55-7,58 (m, 2H Ar).

15 **3-(2,4-dichlorobenzyl)-7,8-diméthoxy-1-éthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IICo.**

En remplaçant dans l'exemple IIBh le bromure 2-nitrobenzyl par le bromure 2,4-dichlorobenzyl on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 20%. F : 92-94°C.

20 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) : δ 1,02-1,09 (m, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,60-3,72 (m, 6H, + OCH<sub>3</sub>, 1HNCH<sub>2</sub>), 3,82-3,89 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>), 3,96 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,33-4,44 (m, 1H, 1HNCH<sub>2</sub>), 6,62 (s, 1H Ar), 6,82 (s, 1H Ar), 7,26-7,59 (m, 9H Ar).

25 **3-[(1-éthyl-7,8-diméthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)méthyl]benzonitrile IICp.**

En remplaçant dans l'exemple IIBh le bromure de 2-nitrobenzyl par le 3-bromométhyl benzonitrile, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 33%. F : 95-97°C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) : δ 1,10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,63 (d, 1H -CH<sub>2</sub>Ph), 3,68-3,85 (m, 5H, 1H -CH<sub>2</sub>Ph + CH + OCH<sub>3</sub>), 3,99 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,01 (système AB, Δδ = 0,69, J<sub>AB</sub> = 14,2, 2H, -NCH<sub>2</sub>), 6,67 (s, 1H Ar), 6,86 (s, 1H Ar), 7,42-7,70 (m, 9H Ar).



**3-benzyl-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one**  
**IIcq.**

En remplaçant dans l'exemple **IIbh** le bromure de 2-nitrobenzyl par le bromure de  
 5 benzyle, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 38%. F : 157-159°C. <sup>1</sup>H-  
 RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) : δ 1,10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,61-3,86 (m, 7H, -CH<sub>2</sub>Ph + 1H -NCH<sub>2</sub>  
 + CH + OCH<sub>3</sub>), 3,99 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,37-4,47 (m, 1H -NCH<sub>2</sub>), 6,67 (s, 1H Ar), 6,84 (s,  
 1H Ar), 7,30-7,44 (m, 8H Ar), 7,60-7,64(m, 2H Ar).

**1-éthyl-7,8-diméthoxy-3-(2-méthoxybenzyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-**  
**benzodiazépin-2-one IIcr.**

En remplaçant dans l'exemple **IIbh** le bromure de 2-nitrobenzyl par le bromure de 2-  
 méthoxybenzyle, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 24%. F : 100-  
 15 102°C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) : δ 1,09 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,50-3,92 (m, 10H, -CH<sub>2</sub>Ph +  
 1H -NCH<sub>2</sub> + CH + 2 fois OCH<sub>3</sub>), 3,99 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,39-4,49 (m, 1H -NCH<sub>2</sub>), 6,66  
 (s, 1H Ar), 6,81-6,85 (m, 2H Ar), 6,95-7,02 (m, 1H Ar), 7,19-7,30 (m, 1H Ar), 7,39-  
 7,59 (m, 6H Ar).

**3-[(1-éthyl-7,8-diméthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-**  
**yl)méthyl]benzamide IIcs.**

A une solution de 40 mg (0,091 mmols) 3-[(1-éthyl-7,8-diméthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-  
 dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)méthyl]benzonitrile (**IIcp**) dans 1 mL d'éthanol,  
 25 ajouter, sous atmosphère inerte, 27 µL (0,27 mmols) d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> à 30% en masse dans  
 l'eau, 36 µL (0,018 mmols) de NaOH à 0,5M dans l'eau. Agiter 12h à reflux. Evaporer  
 à sec. Reprendre dans un mélange de 25 mL H<sub>2</sub>O/glace. Filtrer le solide, laver 2 fois  
 avec 20 mL d'eau. Laver 1 fois avec 5mL d'éther On obtient 24 mg de produit titre sous  
 forme d'une poudre blanche. Rdt : 59%. F : 111-113°C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) : δ  
 30 1,10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,50-3,75 (m, 6H, 1H -CH<sub>2</sub>Ph + 1H -NCH<sub>2</sub> + CH + OCH<sub>3</sub>), 3,98-  
 4,11 (m, 4H, 1H -CH<sub>2</sub>Ph + OCH<sub>3</sub>), 4,38-4,49 (m, 1H -NCH<sub>2</sub>), 5,91 (m, 1H échangeable  
 CO-NH<sub>2</sub>), 6,26 (m, 1H échangeable CO-NH<sub>2</sub>), 6,66 (s, 1H Ar), 6,85 (s, 1H Ar), 7,30-  
 7,86 (m, 9H Ar).

**3-[3-(aminométhyl)benzyl]-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIct.**

- 5 Laisser sous pression d'hydrogène (Patm) pendant 12h, 40 mg 3-[(1-éthyl-7,8-diméthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)méthyl] benzonitrile (IIcp), 0,4mL d'ammoniaque à 30%, 4mL de méthanol, 1 pointe de spatule de Ni Raney. Filtrer sur cellite, rincer plusieurs fois au méthanol. Evaporer à sec. Reprendre avec 50 mL de dichlorométhane, laver 3 fois avec à 50mL de NH<sub>3</sub> 0,5M puis 2 fois à
- 10 l'eau. Sécher la phase organique avec Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Evaporer à sec. Recrystalliser à l'éther. Filtrer. On obtient 40 mg de produit titre sous forme d'une poudre blanche. Rdt : 55%. F : 122-125°C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) : δ 1,10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,30 (m, 2H échangeable -NH<sub>2</sub>), 3,50-3,89 (m, 8H, 1H -CH<sub>2</sub>Ph + 1H -NCH<sub>2</sub> + CH + CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> + OCH<sub>3</sub>), 3,98-4,11 (m, 4H, 1H -CH<sub>2</sub>Ph + OCH<sub>3</sub>), 4,37-4,47 (m, 1H -NCH<sub>2</sub>), 6,67 (s, 1H
- 15 Ar), 6,84 (s, 1H Ar), 7,20-7,64 (m, 9H Ar).

**3-(1,1'-biphényl-3-ylméthyl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIcu.**

- 20 En remplaçant dans l'exemple IIbp 5-(4-bromophényl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one (IIbl) par le 3-(3-bromobenzyl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one (IIcj), on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 33% F : 139-141°C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) : δ 1,12 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,50-3,89 (m, 7H, OCH<sub>3</sub> + CH + 1H NCH<sub>2</sub> + -CH<sub>2</sub>Ph), 3,99 (s, 3H,
- 25 OCH<sub>3</sub>), 4,38-4,48 (m, 1H NCH<sub>2</sub>), 6,67 (s, 1H Ar), 6,85 (s, 1H Ar), 7,43-7,68 (m, 14H Ar).

- 3-benzyl-7,8-diéthoxy-1-éthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one**
- 30 **IIcv.**

En remplaçant dans l'exemple IIba la 5-(4-bromophényl)-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one (XXIIaf), par la 3-benzyl-7,8-diéthoxy-5-phényl-1,3-

dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one (**XXIIaj**), et le MeI par le iodure d'éthyle, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 36 %. F : 128-130°C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) : δ 1,10 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,40 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,55 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,66 (m, 3H, CH<sub>2</sub>Ph + CH), 3,94 (q, 2H, -OCH<sub>2</sub>), 4,15 (système AB, Δδ = 0,52, J<sub>AB</sub> = 13,2, 2H, -NCH<sub>2</sub>), 4,19 (q, 2H, -OCH<sub>2</sub>), 6,67 (s, 1H Ar), 6,85 (s, 1H Ar), 7,33-7,63 (m, 10 H Ar).

**2-(1-éthyl-7,8-diméthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)acétamide IIcw.**

Agiter à 0°C et sous atmosphère inerte pendant 48h, 70 mg (0.17 mmols) d'éthyl (1-éthyl-7,8-diméthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzo diazépín -3-yl)acétate (**IIbv**) et 1,5 mL de méthanol saturé à 35 % molaires avec NH<sub>3</sub>. Evaporer à sec. Purifier par chromatographie sur silice (dichlorométhane 9/ méthanol 1). Recristalliser à l'éther. On obtient 12 mg de produit titre sous forme d'une poudre blanche. Rdt : 17 %. F : 105-107°C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : δ 1,10 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,02-3,09 (m, 1H -CH<sub>2</sub>), 3,22-3,29 (m, 1H -CH<sub>2</sub>), 3,75 (s, 1H, OCH<sub>3</sub>), 3,98 (s, 1H, OCH<sub>3</sub>), 4,01 (système AB, Δδ = 0,67, J<sub>AB</sub> = 13,9, 2H, -NCH<sub>2</sub>), 4,13 (t, 1H, CH), 5,52 (s, 1H échangeable NH<sub>2</sub>), 6,43 (s, 1H échangeable NH<sub>2</sub>), 6,67 (s, 1H Ar), 6,85 (s, 1H Ar), 7,38-7,47 (m, 3H Ar), 7,59-7,62 (m, 2H Ar).

**7,8-diméthoxy-1-(2-hydroxyéthyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIcx.**

Ajouter à 0°C et sous atmosphère inerte, à une solution de 150 mg (0,50 mmole) de 7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one **XXIIaa** dans 5 ml de DMF, 21mg (0,52 mmole) de NaH à 60% dans l'huile. Laisser sous agitation à température ambiante pendant 1h. Ajouter à 0°C, 53 mg (0,60 mmole) de carbonate d'éthylène. Laisser sous agitation à température ambiante pendant la nuit. Ajouter 50 ml d'H<sub>2</sub>O et extraire avec 3 X 50 ml d'AcOEt ; sécher sur MgSO<sub>4</sub>, évaporer l'AcOEt et purifier par chromatographie sur silice (AcOEt 3 / Hex 1 puis AcOEt). Recristalliser dans CHCl<sub>3</sub> / cHex.. Rdt : 40%. F : 128-130°C. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO, 300MHz) : δ 3,36-3,52 (m, 2H, HOCH<sub>2</sub>), 3,60 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,70-3,86 (m, 5H, NCH<sub>2</sub>+ OCH<sub>3</sub>), 4,11 (système AB, Δδ

= 0,77,  $J_{AB} = 9,96$ , 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4,77 (m, 1H, OH), 6,60 (s, 1H Ar), 7,39 (s, 1H Ar), 7,42-7,58 (m, 4H Ar). Masse :  $(M + H)^+ = 341,16$ .

**3-(2-chlorobenzyl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIcy.**

En remplaçant dans l'exemple IIbh le bromure de 2-nitrobenzyl par le bromure de 2-chlorobenzyle, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 60%. F : 78-81°C.  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) :  $\delta$  1,09 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,50-3,96(m, 6H, 1H  $-\text{CH}_2\text{Ph}$  + 1H  $-\text{NCH}_2 + \text{CH} + \text{OCH}_3$ ), 3,90-3,98 (m, 3H, 1H  $-\text{CH}_2\text{Ph} + \text{OCH}_3$ ), 4,38-4,44 (m, 1H  $-\text{NCH}_2$ ), 6,63 (s, 1H Ar), 6,83 (s, 1H Ar), 7,16-7,65 (m, 9H Ar).

**1-éthyl-7,8-diméthoxy-3-(2-méthylbenzyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIcz.**

En remplaçant dans l'exemple IIbh le bromure de 2-nitrobenzyl par le bromure de 2-méthylbenzyle, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 55%. F : 73-75°C.  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) :  $\delta$  1,08 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2,40 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,62-3,73(m, 6H, 1H  $-\text{CH}_2\text{Ph}$  + 1H  $-\text{NCH}_2 + \text{CH} + \text{OCH}_3$ ), 3,83-3,86 (m, 1H  $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 3,97 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4,38-4,45 (m, 1H  $-\text{NCH}_2$ ), 6,64 (s, 1H Ar), 6,84 (s, 1H Ar), 7,14 (m, 3H Ar), 7,34-7,44 (m, 4H Ar), 7,56-7,58 (m, 2H Ar).

**8-éthoxy-7-méthoxy-1-méthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIda.**

En remplaçant dans l'exemple 7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one (XXIIaa) par la 8-éthoxy-7-méthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one (XXIIam.), et le carbonate d'éthylène par le iodométhane, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 69 %. F : 138-140°C.  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz) :  $\delta$  1,54 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3,38 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 3,74 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4,18 (q, 2H,  $-\text{OCH}_2$ ), 4,29 (système AB,  $\Delta\delta = 0,98$ ,  $J_{AB} = 10,5$ , 2H,  $-\text{CH}_2$ ), 6,70 (s, 1H Ar), 6,77 (s, 1H Ar), 7,39-7,43 (m, 3H Ar), 7,63-7,68 (m, 3H Ar).

1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-3-[3-(trifluorométhyl)benzyl]-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one **IIdb**.

En remplaçant dans l'exemple **Ib** le bromure de 2-nitrobenzyl par le bromure de 3-trifluorométhylbenzyle, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 49%. F : 151-153°C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : δ 1,09 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,55-3,77 (m, 7H, -CH<sub>2</sub>Ph + 1H -NCH<sub>2</sub> + CH + OCH<sub>3</sub>), 3,96 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,32-4,44 (m, 1H -NCH<sub>2</sub>), 6,63 (s, 1H Ar), 6,83 (s, 1H Ar), 7,37-7,48 (m, 5H Ar), 7,55-7,58 (m, 3H Ar), 7,70 (s, 1H Ar).

10

1-éthyl-7,8-diméthoxy-3-(3-méthoxybenzyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one **IIdc**.

En remplaçant dans l'exemple **Ib** le bromure de 2-nitrobenzyl par le bromure de 3-méthoxybenzyle, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 45%. F : 155-157°C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : δ 1,08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,56-3,60 (m, 2H, 1H -CH<sub>2</sub>Ph + CH), 3,72 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3,77-3,80 (m, 1H CH<sub>2</sub>Ph), 3,95 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,00 (système AB, Δδ = 0,75, J<sub>AB</sub> = 14,0, 2H, -NCH<sub>2</sub>), 6,64 (s, 1H Ar), 6,74-6,77 (m, 1H Ar), 6,82 (s, 1H Ar), 6,95-6,98 (m, 2H Ar), 7,20 (t, 1H Ar), 7,37-7,45 (m, 3H Ar), 7,59-7,62 (m, 2H Ar).

20

1-éthyl-7,8-diméthoxy-3-(4-méthylbenzyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one **IId**.

En remplaçant dans l'exemple **Ib** le bromure de 2-nitrobenzyl par le bromure de 4-méthylbenzyle, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 24%. F : 107-108°C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : δ 1,07 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,54-3,58 (m, 2H, 1H -CH<sub>2</sub>Ph + CH), 3,72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,75-3,80 (m, 1H CH<sub>2</sub>Ph), 3,95 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,96 (système AB, Δδ = 0,68, J<sub>AB</sub> = 14,3, 2H, -NCH<sub>2</sub>), 6,64 (s, 1H Ar), 6,81 (s, 1H Ar), 7,20 (système AB, Δδ = 0,17, J<sub>AB</sub> = 7,8, 2H, -NCH<sub>2</sub>), 7,37-7,45 (m, 3H Ar), 7,59-7,62 (m, 2H Ar).

30

**3-[1,2-bis(4-bromophényl)éthyl]-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIde.**

Ce produit est obtenu en même temps que le 3-(4-bromobenzyl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one (IIcd). Isoler par chromatographie. .  
5 Rdt : 20%. F : 195-198°C. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO, 300MHz) : δ 0,89 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,82 (m, 1H, CH-Ph), 3,16 (m, 1H, CH), 3,61 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,91 (système AB, Δδ = 0,15, J<sub>AB</sub> = 10,2, 2H, -CH<sub>2</sub>Ph), 3,93 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,96 (système AB, Δδ = 0,68, J<sub>AB</sub> = 13,5, 2H, -NCH<sub>2</sub>), 6,61 (s, 1H Ar), 7,05 (système AB, Δδ = 0,16, J<sub>AB</sub> = 7,9, 4H Ar), 7,23-7,39 (m, 8H Ar), 7,57 (s, 3H Ar).  
10

**3-[(8-éthoxy-7-méthoxy-1-méthyl-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)méthyl]benzonitrile IIdf.**

En remplaçant dans l'exemple IIbh le 1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one (IIbd), par le 8-éthoxy-7-méthoxy-1-méthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one (IIda), et le le bromure de 2-nitrobenzyl par le 3-bromométhyl-benzonitrile, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 35%. F : 148-150°C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) : δ 1,53 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,40 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3,58-3,62 (m, 2H, 1H -CH<sub>2</sub>Ph + CH), 3,72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,75-3,80 (m, 1H CH<sub>2</sub>Ph), 4,17 (q, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,66 (s, 1H Ar), 6,76 (s, 1H Ar), 7,35-7,67 (m, 9H Ar).  
20

**2-[(8-éthoxy-7-méthoxy-1-méthyl-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)méthyl]benzonitrile IIdg.**

25 En remplaçant dans l'exemple IIbh le 1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one (IIbd), par le 8-éthoxy-7-méthoxy-1-méthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one (IIda), et le le bromure de 2-nitrobenzyl par le 2-bromométhyl-benzonitrile, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 58%. F : 238-240°C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) : δ 1,53 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,40 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3,71 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,78-3,90 (m, 3H, -CH<sub>2</sub>Ph + CH), 4,17 (q, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,64 (s, 1H Ar), 6,76 (s, 1H Ar), 7,31-7,78 (m, 9H Ar).  
30

**3-[(8-éthoxy-7-méthoxy-1-méthyl-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)méthyl]benzamide IIdh.**

En remplaçant dans l'exemple IIdc 3-[(1-éthyl-7,8-diméthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)méthyl]benzonitrile (IIcp) par le 3-[(8-éthoxy-7-méthoxy-1-méthyl-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)méthyl]benzonitrile (IIdf), on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 86%.  
F : 199-201°C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : δ 1,52 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,39 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3,66-3,79 (m, 3H, -CH<sub>2</sub>Ph + CH + OCH<sub>3</sub>), 4,17 (q, 2H, CH<sub>2</sub>), 5,84 (m, 1H échangeable -NH<sub>2</sub>), 6,24 (m, 1H échangeable -NH<sub>2</sub>), 6,64 (s, 1H Ar), 6,74 (s, 1H Ar), 7,26-7,83 (m, 9H Ar).

**3-(2,5-dichlorobenzyl)-7,8-diméthoxy-1-éthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIdi**

En remplaçant dans l'exemple IIbh le bromure 2-nitrobenzyl par le bromure 2,5-dichlorobenzyl on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 22%. F : 94-95°C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : δ 1,03-1,10 (m, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,64-3,82 (m, 7H, CHCH<sub>2</sub>, OCH<sub>3</sub>, 1HNCH<sub>2</sub>), 3,96 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,35-4,45 (m, 1H, 1HNCH<sub>2</sub>), 6,62 (s, 1H Ar), 6,83 (s, 1H Ar), 7,16-7,64 (m, 9H Ar).

**(S)-3-benzyl-7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIdj.**

En remplaçant dans l'exemple IIba la 5-(4-bromophényl)-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one (XXIIaf), par la (S) 3-benzyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one (XXIIau), on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 55%. F : 104-106°C. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO, 200MHz) : δ 3,45 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3,61-3,65 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,75-3,84 (m, 4H, 1CH + OCH<sub>3</sub>), 4,00 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6,70 (s, 1H Ar), 6,79 (s, 1H Ar), 7,23-7,62 (m, 10H Ar). Masse : (M + H)<sup>+</sup> = 401,15

**3,5-diphényl-8-éthoxy-1-éthyl-7-méthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIdk.**

En remplaçant dans l'exemple **IIba** la 5-(4-bromophényl)-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one (**XXIIaf**), par la 3,5-diphényl-8-éthoxy-7-méthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one (**XXIIba**), et l'iodure de méthyl par l'iodure d'éthyl on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 65%. F : 178-180 °C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : δ 1,06-1,11 (m, 3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,55-1,59 (m, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,19-4,26 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4,01 (système AB, Δδ = 0,70, J<sub>AB</sub> = 13,7, 2H, NCH<sub>2</sub>), 6,77 (s, 1H Ar), 6,92 (s, 1H Ar), 7,35-7,74 (m, 10H Ar).

10 **7-méthoxy-1-méthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIIdl.**

En remplaçant dans l'exemple 7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one (**XXIIaa**) par la 7-méthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one (**XXIIao**), et le carbonate d'éthylène par le iodométhane, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 55 %. F : 110-112°C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : δ 3,38 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3,75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,30 (système AB, Δδ = 1,00, J<sub>AB</sub> = 10,6, 2H, -CH<sub>2</sub>), 6,77-6,78 (m, 1H Ar), 7,09-7,14 (m, 1H Ar), 7,31 (s, 1H Ar), 7,38-7,46 (m, 3H Ar), 7,44-7,67 (m, 2H Ar).

20 **8-méthoxy-1-méthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one IIIdm.**

En remplaçant dans l'exemple 7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one (**XXIIaa**) par la 7-méthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one (**XXIIan**), et le carbonate d'éthylène par le iodométhane, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 76 %. F : 114-116 °C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : δ 3,41 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3,90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,29 (système AB, Δδ = 0,99, J<sub>AB</sub> = 10,6, 2H, -CH<sub>2</sub>), 6,71-6,75 (m, 1H Ar), 6,81-6,82 (m, 1H Ar), 7,22-7,25 (m, 1H Ar), 7,36-7,42 (m, 3H Ar), 7,50-7,62 (m, 2H Ar).

30

**EXEMPLE 5 : ACTIVITE PHARMACOLOGIQUE: INHIBITION DES PHOSPHODIESTERASES.**



### **5.1. Isolement des phosphodiesterases du muscle lisse**

Un segment de 3 g de média d'aorte bovine fragmenté à l'aide de ciseaux a été  
5 homogénéisé à l'aide d'un ultra-turrax puis d'un potter verre-verre dans 7 volumes/poids  
de tampon A contenant un cocktail d'inhibiteurs de protéases (20 mM Tris-HCl, 0,25 M  
saccharose, 2mM acétate de Mg, 1mM dithiothreitol, 5mM EGTA, 2000 U/ml  
aprotinine, 10 mg/l leupeptine et 10 mg/l d'inhibiteur trypsique de soja). L'homogénat a  
été centrifugé pendant 1h à 105000 g. Le surnageant a été déposé sur une colonne de  
10 DEAE-Sephacel (15 X 1,6 cm), pré-équilibrée avec le tampon B (tampon A dépourvu de  
saccharose, d'EGTA et d'inhibiteurs de protéases). La colonne a été lavée jusqu'à ce  
qu'aucune absorption ne puisse être détectée à 280 nm, puis éluée avec un gradient  
linéaire en NaCl (0-0,5M) dans le tampon B. Des fractions de 3ml ont été recueillies et  
les activités enzymatiques ont été déterminées suivant les conditions décrites ci-dessous  
15 pour localiser les différentes PDE1, PDE3, PDE4 et PDE5 qui ont été aliquotées et  
congelées à -80°C (Lugnier et col., Biochem. Pharmacol., 35 (1986) 1746-1751). La  
PDE2 a été préparée en utilisant les mêmes techniques à partir des cellules endothéliales  
bovines (Lugnier et Schini, Biochem. Pharmacol. 1990, 39 ; 75-84).

### **5.2. Protocole de mesure des Activités phosphodiésterasiques**

L'activité de la phosphodiésterase des nucléotides cycliques a été déterminée à l'aide  
d'une méthode radioenzymatique en utilisant de l'AMP ou du GMP cyclique tritié  
(1μM) comme substrat (Lugnier et col., 1986). L'adénosine ou le guanosine  
25 monophosphate tritié formé par hydrolyse du nucléotide cyclique marqué a été, dans une  
seconde incubation avec une nucléotidase en excès, transformé en adénosine ou  
guanosine tritié. Le nucléoside formé a été séparé des nucléotides par chromatographie  
sur une résine échangeuse d'anions. La radioactivité du nucléoside a été déterminée par  
scintillation liquide. Les incubations enzymatiques ont été effectuées dans les conditions  
30 où il n'y a pas plus de 15% d'hydrolyse du substrat, chaque point étant en fait en double.

#### **5.2.1. Détermination de l'inhibition de la PDE4.**

La concentration de substance qui inhibe de 50% l'activité enzymatique ( $CI_{50}$ ) à  $1\mu M$  d'AMP cyclique a été calculée par régression non linéaire (Prism, GraphPad).

### 5.2.2. Sélectivité

5

Une évaluation de l'activité des composés a été effectuée sur d'autres isoformes de phosphodiésterases, notamment la PDE1 du muscle lisse vasculaire à l'état basal ou activé par la calmoduline, la PDE2 des cellules endothéliales vasculaires à l'état basal ou activé par le GMP cyclique, la PDE3 et la PDE5 du muscle lisse vasculaire.

10

Les résultats obtenus sont présentés dans le Tableau 4 ci-après, où les % représentent le % d'inhibition de l'activité enzymatique produit par  $10\mu moles$  de la molécule testée.

**Tableau 1**

Composés de formule (III)

Produits	PDE4 $CI_{50}$ ( $\mu$ M) ou pourcentage d'inhibition à 10 $\mu$ M
IIIaa	9,3
IIIab	0,30
IIIac	33%
IIIad	3,9%
IIIae	19%
IIIaf	30%
IIIag	36%
IIIah	3,1
IIIai	1,8
IIIaj	2,7
IIIak	1,8
IIIal	2,4
IIIam	1,7
IIIan	1,8
IIIao	1,7
IIIap	1,9
IIIaq	1,9
IIIar	2,9
IIIas	2,9
IIIat	2,3
IIIau	3,8
IIIav	0,9
IIIaw	16
IIIax	7,8
IIIba	6,9
IIIbb	0,087
IIIzc	0,72

**Tableau 2**

Composés de formule (XXII)

5

<b>Produits</b>	<b>PDE4 <math>CI_{50}</math> (<math>\mu</math>M) ou pourcentage d'inhibition à 10<math>\mu</math>M</b>
XXIIaa	25.8%
XXIIab	10%
XXIIac	35%
XXIIad	14.9%
XXIIae	21%
XXIIaf	15
XXIIag	0.95
XXIIah	21.2%
XXIIai	1.7
XXIIaj	4.4
XXIIak	13
XXIIal	23.9%
XXIIam	0.7
XXIIan	12.1%
XXIIao	11.5%
XXIIap	36.10%
XXIIaq	26.2%
XXIIar	49.3%
XXIIas	41.3%
XXIIat	29%
XXIIau	42.6%
XXIIav	23%
XXIIaw	4%
XXIIax	6%
XXIIay	19.6%
XXIIaz	9.5
XXIIba	6.7
XXIIbb	15
XXIIbc	10%

**Tableau 3**

Composés de formule (II)

5

Produits	PDE4 $CI_{50}$ ( $\mu$ M) ou pourcentage d'inhibition à 10 $\mu$ M	Produits	PDE4 $CI_{50}$ ( $\mu$ M) ou pourcentage d'inhibition à 10 $\mu$ M
IIab	38%	IIbu	12.4/18.7
IIac	2.3	IIbv	44.4%
IIad	23%	IIbw	46.1%
IIae	3.4%	IIbx	18%
IIaf	11.7%	IIby	8.2
IIag	4.8	IIbz	42.3%
IIah	36%	IIca	2.5
IIai	39%	IIcb	28.5%
IIaj	7.9%	IIcc	4.97
IIak	16	IIcd	20.1%
IIal	10	IIce	0.88/1.4
IIam	20%	IIcf	21%
IIan	3.6	IIcg	6.7
IIao	1.6	IIch	9.6
IIap	18%	IIci	1.45
IIaq	7.9	IIcj	3.76
IIar	0%	IIck	32.2%
IIas	8.4	IIcl	4.3%
IIat	3.9%	IIcm	1.9
IIau	18.5%	IIcn	45%
IIav	15%	IIco	34.3%
IIaw	10	IIcp	9.2
IIax	8.2	IIcq	7.4
IIay	6.6	IIcr	2.7
IIaz	6.9%	IIcs	1.25
IIba	17	IIct	18%
IIbb	3.13	IIcu	4.8
IIbc	27.2%	IIcv	3.1
IIbd	34.3%	IIcw	9.4%
IIbe	34.7%	IIcx	9.9%
IIbf	0.86	IIcy	2.8
IIbg	0.9/1.6	IIcz	4.4
IIbh	2.4	IIda	0.55 et 0.43
IIbi	23.1%	IIdb	23
IIbj	6.5	IIdc	5.1
IIbk	14.2%	IIdd	31.5%

**Tableau 3 suite**

Produits	PDE4 $CI_{50}$ ( $\mu$ M) ou pourcentage d'inhibition à 10 $\mu$ M	Produits	PDE4 $CI_{50}$ ( $\mu$ M) ou pourcentage d'inhibition à 10 $\mu$ M
IIbl	15	IIde	0%
IIbm	7.3	IIdf	1.5
IIbn	2.95	IIdg	1.1
IIbo	2.92	IIdh	0.52
IIbp	5.74	IIdi	8.15
IIbq	33.8%	IIdj	48.3%
IIbr	6.6/3.8	IIdk	1.1
IIbs	38.8%	IIdl	34.6%
IIbt	38.4%	IIdm	16%

5

**Tableau 4**

Sélectivité

10

produits	$CI_{50}$ ( $\mu$ M) ou pourcentage d'inhibition à 10 $\mu$ M				
	PDE1	PDE2	PDE3	PDE4	PDE5
IIIab	3,81	16	5,8	0,30	4,3
IIIav	49%	19	92%	0,9	40
IIIbb	14	25%	2,7	0,087	5,7
IIIzc	32%	24%	36%	0,72	38%
XXIIag	46%	17%	22%	0,95	35%
IIbg	47%	20%	40%	0,9	-
XXIIai	55%	6%	55%	1,7	-
XXIIam	29%	36%	36%	0,7	35%
IIda	26%	7%	47%	0,5	14%

L'ensemble des composés testés montre une forte activité inhibitrice de PDE4. Les molécules préférées selon l'invention présentent un excellent profil de puissance et de sélectivité vis-à-vis de la phosphodiesterase 4, dans la mesure où ces composés inhibent de manière plus faible les autres PDE, notamment la PDE3.

15

## EXEMPLE 6 : PROPRIETES ANTI-INFLAMMATOIRES DES COMPOSES DE L'INVENTION

Des composés selon l'invention ont été évalués pour leurs propriétés anti-inflammatoires sur des cellules mononucléées de sang veineux de donneurs sains (n=4), selon le protocole approuvé par le CCPPRB d'Alsace n° 1. Plus particulièrement, les cellules ont été incubées durant 24 heures (plaque de 24 puits) en présence de la molécule testée, après activation par du Lipopolysaccharide (LPS) de *Salmonella Abortus Equi* (5µg/ml) (Cf De Groote et al., Cytokine 4, 1992, 239). Après incubation, les concentrations de TNFα ont été mesurées dans les surnageants de culture par méthode ELISA (Antibody Solutions, Half Moon Bay, CA, USA).

Les résultats observés montrent une inhibition marquée de manière dose-dépendante de la production de TNFα et uniquement celui-ci (par rapport à l'IL1β, IL6 et IL8 qui ne sont pas significativement diminuées) par les composés testés. . A titre d'exemple, le composé **IIIab** et **IIIda** à une concentration de 1µM inhibe à 100% la production de TNFα, alors qu'à cette même concentration, les taux de sécrétion l'IL1β, IL6 et IL8 ne sont pas du tout modifiés.

D'autres composés retenus comme puissants inhibiteurs de la PDE 4 par exemple le **IIIdh**, **XXIIag** sont aussi puissants comme anti TNFα, avec des CI<sub>50</sub> comprises entre 1 et 0,1 µm. Certains d'entre eux par exemple le **XXIIag**, sont capables d'inhiber la sécrétion de TNFα, mais aussi d'IL1β, et présentent un profil pharmacologique distinct des anti TNFα sélectifs.

R7c1cc2c(cc1R8)nc(R1)c(Y)c2=Z (I)

. soit X représente un groupe  $\text{NR}_4$  et Y représente un groupe  $\text{CR}_6\text{R}_6'$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_6$  et  $\text{R}_6'$  étant tels que définis ci-après,

. Z représente un atome d'oxygène ou de soufre.

25 . R<sub>4</sub> et R<sub>4</sub>', identiques ou différents, représentent un groupe (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) cycloalkyle, (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) aryle non substitué, (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyl(C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryle ou un hétérocycle en (C<sub>5</sub>-C<sub>18</sub>), aromatique ou non, comportant 1 à 3 hétéroatomes, et, lorsque X est le groupe CR<sub>4</sub>R<sub>4</sub>', R<sub>4</sub> et R<sub>4</sub>', identiques ou différents, sont également choisis parmi l'atome d'hydrogène et un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyle, (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) aryle, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) alkényle, (C<sub>2</sub>-



C<sub>6</sub>) alkynyle, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CN, NR'R'', SR', OR', COOR', CONR'R'' ou NHCOR'R'', R' et R'', indépendamment l'un de l'autre, étant choisis parmi l'atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkoxy, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) cycloalkyle, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>) aryle, et un hétérocycle en (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>), aromatique ou non, comportant 1 à 3 hétéroatomes ;

5

. R<sub>6</sub> et R<sub>6</sub>', identiques ou différents, sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyle, (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) aryle, (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyl(C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryle, de préférence un groupe phényle, benzyle et un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylphényle ;

- 10 . R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub>, indépendamment l'un de l'autre, sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyle et un groupe OR<sub>2</sub>, R<sub>2</sub> étant tel que défini ci-avant, avec la condition que R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> ne représentent pas simultanément un atome d'hydrogène, ou R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> forment ensemble une chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée ayant de 2 à 6 atomes de carbone, comportant éventuellement une ou plusieurs doubles liaisons et/ou
- 15 éventuellement interrompue par un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote

- les groupes alkyle, alkényle, alkynyle, alkylaryle, aralkyle, cycloalkyle, aryle, phényle, hétérocycle et la chaîne hydrocarbonée définie ci-dessus étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis de préférence parmi un
- 20 atome d'halogène et un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyle, (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) aryle, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) alkényle, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) alkynyle, hétérocycle, OH, =O, NO<sub>2</sub>, NR'R'', CN, CF<sub>3</sub>, COR', COOR', (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, (di)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylamino, NHCOR' et CONR'R'', dans lesquels R' et R'' sont tels que définis ci-avant,
- ainsi que leurs sels.

25

2. Composés de formule générale (I) selon la revendication 1 dans laquelle X est le groupe CR<sub>4</sub>R<sub>4</sub>' et Y est le groupe NR<sub>6</sub>.

- 30 3. Composés de formule générale (I) selon la revendication 1 dans laquelle X est le groupe NR<sub>4</sub> et Y est le groupe CR<sub>6</sub>R<sub>6</sub>'.

4. Composés de formule générale (I) selon l'une des revendications 1 à 3 dans laquelle Z est l'atome d'oxygène.
5. Composés de formule générale (I) selon l'une quelconque des revendications précédentes dans laquelle R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub>, indépendamment l'un de l'autre, représentent un groupe OR<sub>2</sub> dans lequel R<sub>2</sub> est un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyle, de préférence un groupe éthyle ou méthyle.
6. Composés de formule générale (I) selon l'une quelconque des revendications précédentes 1 à 4 dans laquelle R<sub>7</sub> représente un atome d'hydrogène et R<sub>8</sub> représente un atome d'halogène ou inversement
7. Composés de formule générale (I) selon la revendication 5, dans laquelle R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> représentent tous deux un groupe éthoxy ou méthoxy.
8. Composés de formule générale (I) selon l'une quelconque des revendications précédentes dans laquelle R<sub>6</sub> et R<sub>6'</sub>, identiques ou différents, représentent l'atome d'hydrogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyle.
9. Composés de formule générale (I) selon l'une quelconque des revendications précédentes dans laquelle R<sub>4</sub> et R<sub>4'</sub>, identiques ou différents, représentent un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyle ou (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi un atome d'halogène et un groupe OH, =O, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, COR', COOR', (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, (di)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylamino, NHCOR' et CONR'R'', dans lesquels R' et R'' sont tels que définis dans la revendication 1.
10. Composés de formule générale (I) selon l'une quelconque des revendications 2 et 4 à 7 dans laquelle R<sub>4</sub> et R<sub>4'</sub> représentent l'atome d'hydrogène.
11. Composés de formule générale (I) selon la revendication 1, dans laquelle X est le groupe CR<sub>4</sub>R<sub>4'</sub>, Y est le groupe NR<sub>6</sub>, Z est l'atome d'oxygène, R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> représentent, indépendamment l'un de l'autre, un groupe OR<sub>2</sub> dans lequel R<sub>2</sub> est un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)

alkyle,  $R_6$  représente l'atome d'hydrogène ou un groupe ( $C_1-C_6$ ) alkyle et  $R_4$  et  $R_4'$  représentent l'atome d'hydrogène.

12. Composés de formule générale (I) selon la revendication 1, dans laquelle X est le  
5 groupe  $NR_4$ , Y est le groupe  $CR_6R_6'$ , Z est l'atome d'oxygène,  $R_7$  et  $R_8$  représentent, indépendamment l'un de l'autre, un groupe  $OR_2$  dans lequel  $R_2$  est un groupe ( $C_1-C_6$ ) alkyle,  $R_6$  et  $R_6'$ , identiques ou différents, représentent l'atome d'hydrogène ou un groupe ( $C_1-C_6$ ) alkyle et  $R_4$  représente un groupe ( $C_1-C_{12}$ ) alkyle ou ( $C_6-C_{18}$ ) aryl( $C_1-C_4$ ) alkyle, éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou  
10 différents, choisis parmi un atome d'halogène et un groupe OH, =O,  $NO_2$ ,  $NH_2$ , CN,  $CF_3$ ,  $COOR'$ , ( $C_1-C_6$ ) alkoxy, (di)( $C_1-C_6$ ) alkylamino,  $NHCOR'$  et  $CONR'R''$ , dans lesquels  $R'$  et  $R''$  sont tels que définis dans la revendication 1.

13. Composés de formule générale (I) selon l'une quelconque des revendications  
15 précédentes dans laquelle  $R_1$  est un groupe ( $C_6-C_{18}$ ) aryle, ( $C_6-C_{18}$ ) aryl( $C_1-C_4$ ) alkyle, ( $C_1-C_{12}$ ) alkyl( $C_6-C_{18}$ ) aryle ou un hétérocycle en ( $C_5-C_{18}$ ), aromatique ou non, comportant 1 à 3 hétéroatomes, ledit groupe ou hétérocycle étant éventuellement substitué.

20 14. Composés selon la revendication 13, caractérisés en ce que  $R_1$  est un groupe phényle, notamment un phényle substitué, de préférence un groupe phényle substitué par :

- (a) un ou plusieurs atomes d'halogène, en particulier de chlore, de brome ou d'iode, de préférence de chlore, ou
- 25 (b) un ou plusieurs groupes  $OR'$ , en particulier méthoxy ou éthoxy, ou
- (c) un groupe  $COR'$ , en particulier acétyle, ou
- (d) un groupe trifluorométhyle, ou
- (e) un groupe alkyle ou alkynyle, par exemple heptinyle, ou
- 30 (f) un groupe aryle ou hétérocycle, notamment un groupe phényle, furyle, pyridyle ou thiényl, ledit aryle ou hétérocycle étant lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis de préférence parmi les groupes (a)-(e).

15. Composés selon la revendication 13, caractérisés en ce que R<sub>1</sub> est un hétérocycle aromatique, notamment naphthyle, thiényle, furyle, indolyle ou pyridyle, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi les groupes (a)-(f) définis dans la revendication 13.
- 5
16. Composés selon la revendication 13, caractérisés en ce que R<sub>1</sub> est un groupe 4-chlorophényle, 3,4-dichlorophényle, 2-naphthyle, 2-benzo[b]thiényle, 4-(2-furyl)phényle, 3-pyridyl ou 3-trifluorométhylphényle.
- 10
17. Composés selon la revendication 1 choisis parmi les composés suivants
- 7,8-diméthoxy-1-(2-naphthyl)-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one
- 1-(4-chlorophényle)-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one
- 1-(2-benzo[b]thiényl)-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one
- 15
- 1-[4-(2-furyl)phényle]-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one
- 1-(2-benzo[b]thiényl)-7,8-diéthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one
- 1-(2-benzo[b]thiényl)-7,8-diéthoxy-5-éthyl-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one
- 1-(4-chlorophényle)-7,8-diéthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one.
- 20
- 5-(4-chlorophényle)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one
- 7,8-diméthoxy-1-phényle-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one
- 1-(2-benzo[b]thiényl)-7,8-diéthoxy-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one
- 1-(2-benzo[b]thiényl)-7,8-diéthoxy-5-*n*-propyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one
- 7,8-diméthoxy-3-méthyl-1-(1-naphthyl)-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one.
- 25
- 3-benzyl-7,8-diméthoxy-1-phényle-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one
- 3-dodécyl-7,8-diméthoxy-1-phényle-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one
- 7,8-diméthoxy-3-(12-méthoxy-12-oxododécyl)-1-phényle-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one
- 3-éthyl-7,8-diméthoxy-1-phényle-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one
- 30
- 7,8-diméthoxy-1-phényle-3-*n*-propyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one
- 1-(4-iodophényle)-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one
- 7,8-diméthoxy-1-[4-(2-méthoxyphényle)phényle]-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one

- 7,8-diméthoxy-1-[4-(3-méthoxyphényl)phényl]-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one
- 1-[4-(3-acétylphényl)phényl]-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one
- 5 7,8-diméthoxy-3-méthyl-1-[4-(3-pyridyl)phényl]-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one
- 1-[4-(4-acétylphényl)phényl]-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one
- 1-[4-(3-acétamidophényl)phényl]-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one
- 10 1-(4-bromophényl)-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one.
- 7,8-diméthoxy-1-[4-(4-méthoxyphényl)phényl]-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one
- 1-[4-[3-(trifluorométhyl)phényl]phényl]-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one
- 15 7,8-diméthoxy-3-méthyl-1-[4-(2-méthylphényl)phényl]-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one
- 7,8-diméthoxy-3-méthyl-1-[4-(3-méthylphényl)phényl]-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one
- 20 7,8-diméthoxy-3-méthyl-1-[4-(4-méthylphényl)phényl]-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one
- 1-[4-(4-chlorophényl)phényl]-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one
- 7,8-diméthoxy-3-méthyl-1-[4-(2-thiényl)phényl]-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one
- 25 1-{4-[3,5-bis-(trifluorométhyl)phényl]phényl}-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one
- 1-[4-(heptyn-1-yl)phényl]-7,8-diméthoxy-3-méthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one
- 30 7,8-diméthoxy-3-méthyl-1-[4-(3-nitrophényl)phényl]-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one
- 1-(2-benzo[b]thiényl)-7,8-diéthoxy-3-éthyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one

- 1-(2-benzo[b]thiényl)-7,8-diéthoxy-3-méthyl-5-*n*-propyl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one
- 3,5-dibenzyl-7,8-diméthoxy-1-phényl-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one.
- 7,8-diméthoxy-1-phényl-3-(3-hydroxypropyl)-3,5-dihydro-4*H*-2,3-benzodiazépin-4-one.
- 5 7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-phényl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one
- 7,8-diméthoxy-5-(3,4-diméthoxyphényl)-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one
- 5-(2-benzo[b]thiényl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one
- 5-(3-chlorophényl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one
- 5-(2-benzo[b]furyl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one
- 10 5-(2-furyl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one
- 5-(4-acétylphényl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one
- 7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-(2-thiényl)-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one
- 7,8-diméthoxy-5-(3-méthoxyphényl)-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one
- 7,8-diméthoxy-5-(2-méthoxyphényl)-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one
- 15 5-(5-indolyl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one
- 5-(6-benzyloxy-2-naphthyl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one
- 7,8-diméthoxy-5-(6-méthoxy-2-naphthyl)-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one
- 20 5-(2-indolyl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one
- 7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-(pipéridin-1-yl)-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one
- 7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-(2-méthylphényl)-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one.
- 7,8-diméthoxy-5-(4-méthoxyphényl)-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one.
- 5-(1,1'-biphényl-3-yl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-
- 25 one
- 5-(4-bromophényl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one
- 5-(4-bromophényl)-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one
- 8-bromo-5-(4-bromophényl)-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one
- 7-iodo-5-[3-(trifluorométhyl)phényl]-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one
- 30 7-méthoxy-5-[3-(trifluorométhyl)phényl]-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one
- 7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one
- 1-benzyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one
- 7,8-diéthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one

- 1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one  
 7,8-diméthoxy-5-phényl-1-propyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one  
 7,8-diéthoxy-1-méthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one  
 7,8-diéthoxy-1-éthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one  
 5 éthyl (7,8-diéthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-1-yl)acétate  
 10-phényl-2,3,6,8-tétrahydro-7H-[1,4] dioxino [2,3-h][1,4]benzodiazépin-7-one  
 1-benzyl-7,8-diéthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one  
 7,8-diéthoxy-3-méthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one  
 3-benzyl-7,8-diéthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one  
 10 1-éthyl-7,8-dihydroxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one  
 5-(4-bromophényl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one  
 5-(3-bromophényl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one  
 5-(3-bromophényl)-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one  
 5-(3-bromophényl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one  
 15 5-{4-[3-(benzyloxy)prop-1-ynyl]phényl}-1-éthyl-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one  
 tert-butyl 3-[4-(1-éthyl-7,8-diméthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)phenyl]prop-2-ynylcarbamate  
 5-(1,1'-biphényl-4-yl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one  
 20 3-(4-chlorobenzyl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one  
 1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-[4-(phényléthynyl)phényl]-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one  
 3-allyl-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one  
 25 1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-3-prop-2-ynyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one  
 1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-[4-(2-phényléthyl)phényl]-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one  
 éthyl (1-éthyl-7,8-diméthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)acétate  
 30 1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-[3-(phényléthynyl)phényl]-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one  
 5-(2-bromophényl)-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one

- (1-éthyl-7,8-diméthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)acetonitrile
- 3-(2-bromobenzyl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 5 3-(4-bromobenzyl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 3-[(3-bromophényl)(hydroxy)méthyl]-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 3-(3-bromobenzyl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 10 2-one
- 3-(1,1'-biphényl-4-ylméthyl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 3-(1-benzyl-4-hydroxypipéridin-4-yl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 15 3-(4-chlorobenzyl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 3-[(1-éthyl-7,8-diméthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)méthyl]benzonitrile
- 3-benzyl-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 20 1-éthyl-7,8-diméthoxy-3-(2-méthoxybenzyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 3-[(1-éthyl-7,8-diméthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)méthyl]benzamide
- 3-[3-(aminométhyl)benzyl]-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 25 benzodiazépin-2-one
- 3-(1,1'-biphényl-3-ylméthyl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 3-benzyl-7,8-diéthoxy-1-éthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 2-(1-éthyl-7,8-diméthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)acétamide
- 30 3-(2-chlorobenzyl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one



- 1-éthyl-7,8-diméthoxy-3-(2-méthylbenzyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 8-éthoxy-7-méthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 8-éthoxy-7-méthoxy-1-méthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 5 1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-3-[3-(trifluorométhyl)benzyl]-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 1-éthyl-7,8-diméthoxy-3-(3-méthoxybenzyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 1-éthyl-7,8-diméthoxy-3-(4-méthylbenzyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 10 2-one
- 3-[1,2-bis(4-bromophényl)éthyl]-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 3-[(8-éthoxy-7-méthoxy-1-méthyl-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)méthyl]benzonitrile
- 15 2-[(8-éthoxy-7-méthoxy-1-méthyl-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)méthyl]benzonitrile
- 3-[(8-éthoxy-7-méthoxy-1-méthyl-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)méthyl]benzamide
- 8-méthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 20 7-méthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 7-méthoxy-1-méthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 8-méthoxy-1-méthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 7,8-diméthoxy-5-(4-fluorophényl)-1-méthyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-(4-pyridyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 25 7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-(3, 5 bis trifluorométhylphényl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 7,8-diméthoxy-5-(4-N,N-diméthylaminophényl)-1-méthyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 30 7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-[(E)-2-phényléthényl]-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-(2-phényléthynyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one

- 7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-(N-tetrahydro-1,2,3,4-isoquinolyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 7,8-diméthoxy-3-isobutyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 3-benzyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 5 7,8-diméthoxy-3-méthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 7,8-diméthoxy-3-(1H-imidazol-4-ylméthyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 7,8-diméthoxy-3-(1H-indol-3-ylméthyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 10 7,8-diméthoxy-3-(2-méthylthioéthyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- (S) 3-benzyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- (S)-3-benzyl-7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-(2-phényléthyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 15 (S)-butylcarbamate de (7,8-diméthoxy-5-phényl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)benzyl
- (S)-3-(4-aminobutyl)-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- (S)-N-[4-(7,8-diméthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)butyl]acétamide
- 20 (S)-Bis trifluoroacetate de N-[4-(7,8-diméthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)butyl]guanidinium
- 7,8-diméthoxy-1-éthyl-3-(2-nitrobenzyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 3-(3,5-dibromobenzyl)-7,8-diméthoxy-1-éthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 25 7,8-diméthoxy-3-(diphénylhydroxyméthyl)-1-éthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 7,8-diméthoxy-1-éthyl-3-(E-3-phénylpropèn-2yl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 30 7,8-diméthoxy-1-éthyl-3-(2-aminobenzyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 7,8-diméthoxy-1-(2-hydroxyéthyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one

- 3-(2-cyanobenzyl)-7,8-diméthoxy-1-éthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one  
 N-[2-(7,8-diméthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)benzyl]acétamide
- 5 3-(2-aminométhylbenzyl)-7,8-diméthoxy-1-éthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one  
 [(7,8-diméthoxy-1-éthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)benz-2-yl]carboxamide  
 N-[2-(7,8-diméthoxy-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-3-yl)benzyl]méthylacétamide
- 10 7,8-diméthoxy-3,5-diphényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one  
 3-(2,4-dichlorobenzyl)-7,8-diméthoxy-1-éthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one  
 3-(2,5-dichlorobenzyl)-7,8-diméthoxy-1-éthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 15 3,5-diphényl-8-éthoxy-7-méthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one  
 3-benzyl-8-éthoxy-7-méthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one  
 3-benzyl-8-éthoxy-1-éthyl-7-méthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one
- 20 3,5-diphényl-8-éthoxy-1-éthyl-7-méthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one  
 5-phényl-7-éthoxy-8-méthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one

ainsi que leurs sels.

- 25 18. Composition comprenant un composé selon l'une des revendications 1 à 17 et un véhicule ou un excipient acceptable sur le plan pharmaceutique.
19. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 17 pour la préparation d'un médicament destiné à l'inhibition d'une phosphodiesterase des nucléotides
- 30 cycliques.

20. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 17 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement d'une pathologie inflammatoire du système nerveux central.

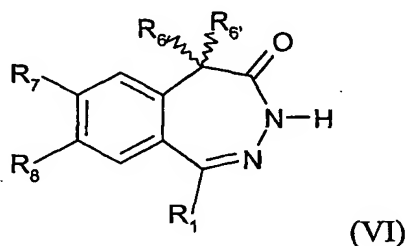
5 21. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 17 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de la neuro-inflammation.

22. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 17 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de la composante inflammatoire de la dépression.

10

23. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 17 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de la composante inflammatoire de l'obésité.

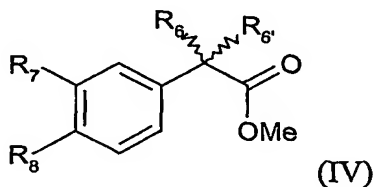
15 24. Procédé de préparation d'un composé selon la revendication 3 dans lequel Z est un atome d'oxygène par réaction d'un composé de formule (VI)



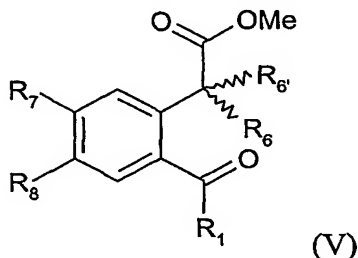
20 dans laquelle  $R_1$ ,  $R_6$ ,  $R_6'$ ,  $R_7$  et  $R_8$  sont tels que définis dans la revendication 1 avec un halogénure d'alkyle en présence de carbonate de potassium à température ambiante.

25 25. Procédé selon la revendication 24, caractérisé en ce que le composé de formule générale (VI) est obtenu par un procédé comprenant les étapes suivantes :

a) réaction d'un composé de formule générale (IV)



dans laquelle  $R_6$ ,  $R_6'$ ,  $R_7$  et  $R_8$  sont tels que définis dans la revendication 1, avec un composé comprenant un groupe acyle de formule  $R_1CO$  pour obtenir un composé de formule (V)

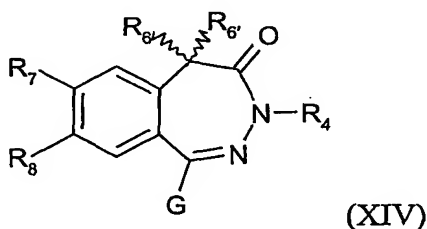


5 dans laquelle  $R_1$ ,  $R_6$ ,  $R_6'$ ,  $R_7$  et  $R_8$  sont tels que définis précédemment ;

b) réaction du composé de formule (V) avec l'hydrazine pour obtenir un composé de formule (VI) dans laquelle  $R_1$ ,  $R_6$ ,  $R_6'$ ,  $R_7$  et  $R_8$  sont tels que définis précédemment.

10 26. Procédé de préparation d'un composé selon la revendication 3 dans lequel Z est un atome d'oxygène par réaction d'un composé de formule générale (V) telle que définie dans la revendication 25 en présence d'une hydrazine substituée, de préférence de méthylhydrazine.

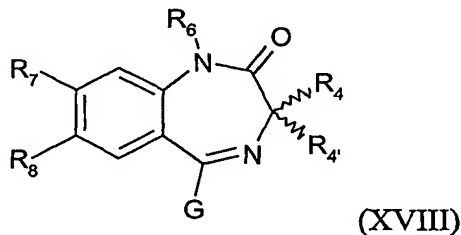
15 27. Procédé de préparation d'un composé selon la revendication 3 dans lequel Z est un atome d'oxygène à partir d'un composé de formule générale (XIV)



20 dans laquelle  $R_4$ ,  $R_6$ ,  $R_6'$ ,  $R_7$  et  $R_8$  sont tels que définis dans la revendication 1, et G est un groupement activateur, tel qu'un halogène ou un groupement O-triflate, par une réaction de couplage au Palladium en présence d'acide ou d'ester boronique, d'alcyne-1-yle ou d'organométalliques tels que les organozinciques ou les organostannanes.

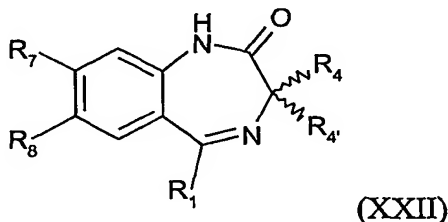
28. Procédé de préparation d'un composé selon la revendication 3 dans lequel Z est un atome de soufre comprenant la réaction d'un composé selon la revendication 3 dans lequel Z est un atome d'oxygène avec le réactif de Lawesson dans le toluène à reflux.

- 5 29. Procédé de préparation d'un composé selon la revendication 2 dans lequel Z est un atome d'oxygène par réaction d'un composé de formule générale (XVIII) :



- 10 dans laquelle R<sub>4</sub>, R<sub>4'</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> sont tels que définis dans la revendication 1 et G est un groupement activateur tel qu'un halogène, avec un composé acide du groupe R1 en présence d'un catalyseur au Palladium.

30. Procédé de préparation d'un composé selon la revendication 2 dans lequel Z est un atome d'oxygène par réaction d'un composé de formule générale (XXII) :



15 dans laquelle R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>4'</sub>, R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> sont tels que définis dans la revendication 1, avec un halogénure d'alkyle, de préférence dans un solvant, en présence d'une base et de préférence à température ambiante.

1/2

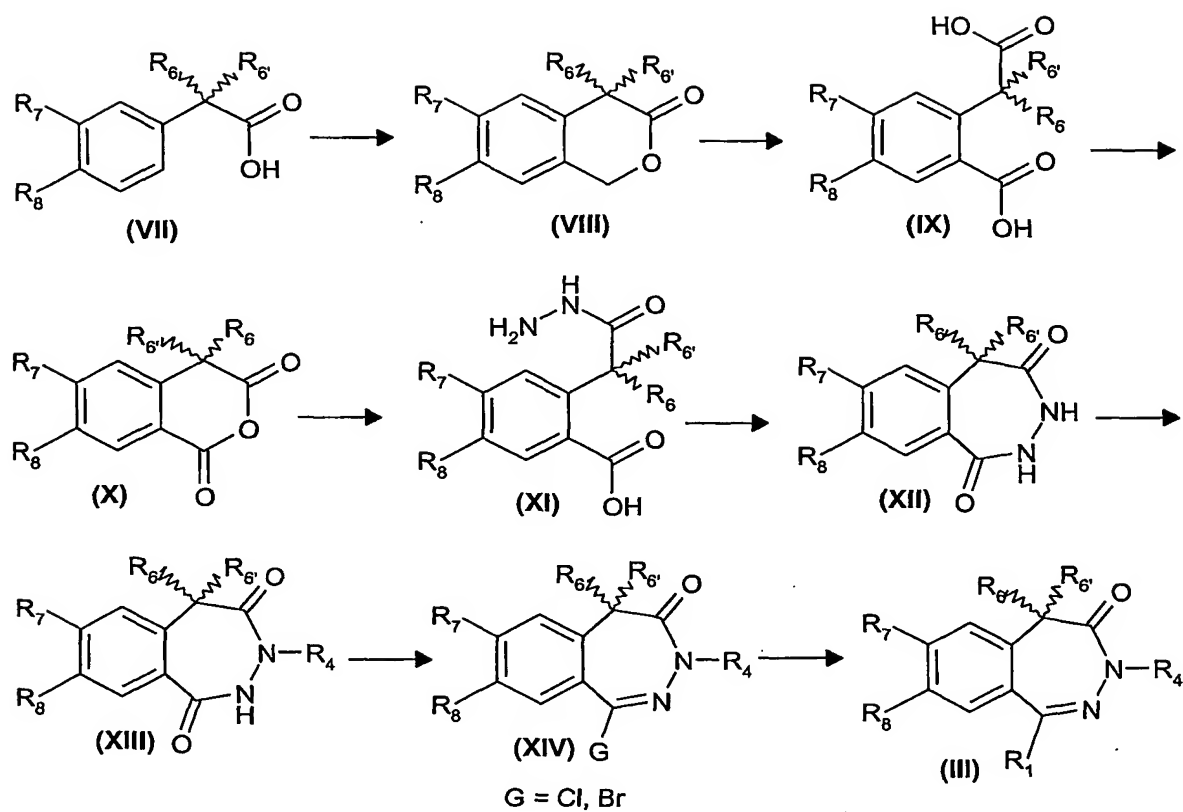


Figure 1

2/2

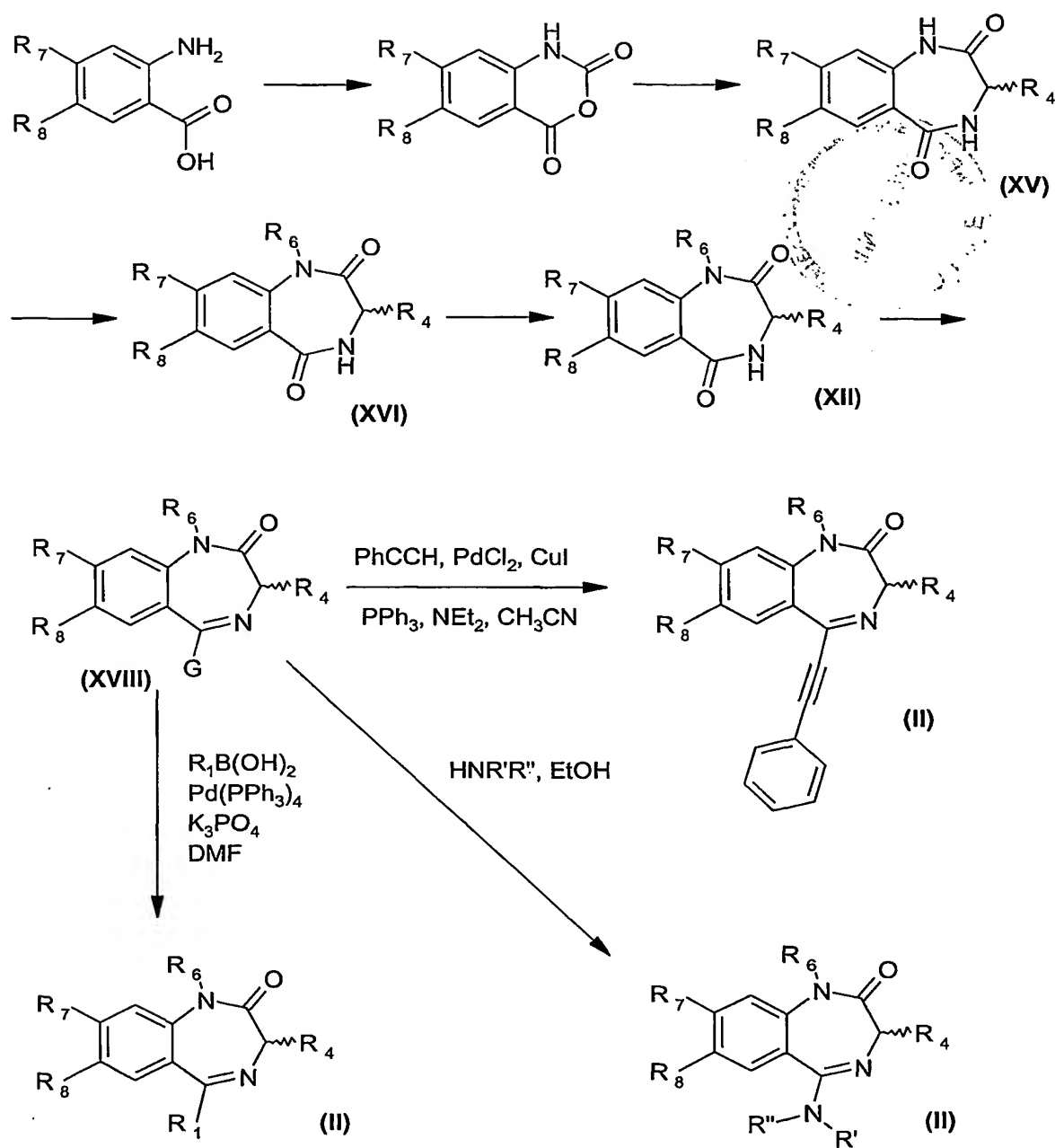


Figure 2